

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

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

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 100

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. Пушино)
В.И.Павленко, д-р мед. наук, доц. (г. Благовещенск)
С.К.Соодаева, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)
Т.М.Сооронбаев, д-р мед. наук, проф. (г. Бишкек, Кыргызстан)
С.В.Супрун, д-р мед. наук (г. Хабаровск)
В.И.Трофимов, д-р мед. наук, проф. (г. Санкт-Петербург)
Н.Н.Цыбиков, д-р мед. наук, проф. (г. Чита)
Б.А.Черняк, д-р мед. наук, проф. (г. Иркутск)
С.Д.Чжоу, д-р мед. наук, проф. (г. Хайкоу, КНР)
Я.Н.Шойхет, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Барнаул)

Адрес редакции:

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

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

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

Основан в 1998 году

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

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

Подписной индекс в объединенном каталоге «Роспечать» 18454.

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

BULLETIN

PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF RESPIRATION

Issue 100

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; dncfpd@dncfpd.ru

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

Уважаемые читатели!



От имени редакционной коллегии и редакционного совета рад сообщить о выходе юбилейного выпуска научно-практического журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания».

Сто выпусков – это заслуга большого числа заинтересованных людей: авторов, рецензентов, редакторов, читателей и партнёров. Мы искренне благодарим каждого, кто вносит вклад в развитие журнала на протяжении почти трёх десятилетий!

За годы работы наше издание стало:

– уважаемым в научном сообществе и единственным в Сибири и на Дальнем Востоке специализированным научным изданием по проблемам физиологии и патологии дыхания;

– надёжным инструментом апробации диссертационных исследований (включён в Перечень ВАК, К1);

– мостом между фундаментальной наукой и клинической практикой;

– платформой для обмена опытом между коллегами из регионов России и из-за рубежа;

– источником актуальных данных по диагностике, терапии и эпидемиологии болезней органов дыхания, современным проблемам педиатрии, восстановительной медицины и патологической физиологии;

– научным изданием, снискавшим профессиональное признание благодаря строгому соблюдению редакционной этики и высокому уровню публикаций, подтвержденному включением в Белый список (2 уровень) – перечень наиболее авторитетных российских научных изданий.

Наши достижения – это ваши достижения:

– 100 выпусков с 1998 года;

– статьи, цитируемые в РИНЦ, RSCI, Google Scholar, Scopus, Web of Science и других базах данных;

– доступность знаний: все статьи в открытом доступе сразу после публикации (модель платинового открытого доступа);

– строгий процесс рецензирования независимыми экспертами высшей квалификации;

– расширение тематики: от фундаментальных исследований в области патофизиологии дыхания до клинических наблюдений и междисциплинарных работ.

В юбилейном номере мы собрали работы, которые отражают современные тенденции в медицине, предлагают инновационные подходы к диагностике и лечению заболеваний, задают вектор развития научных исследований на ближайшие годы, демонстрируют обширную географию сотрудничества специалистов.

Мы гордимся тем, что журнал, основанный Дальневосточным научным центром физиологии и патологии дыхания, сегодня объединяет специалистов по всей стране и за её пределами.

Спасибо, что вы с нами! Вместе мы делаем науку сильнее, а знания – доступнее. Приглашаем вас к дальнейшему сотрудничеству: публикуйте свои исследования, участвуйте в рецензировании, делитесь идеями по развитию журнала.

С уважением и признательностью,
главный редактор,
академик РАН

A handwritten signature in blue ink, which appears to read 'В. П. Колосов'.

В. П. Колосов

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL RESEARCH

- Н.В.Марков, Н.А.Ходорик, Ю.Д.Рабик, М.М.Илькович.* Клиническое значение оценки невентилируемого объема легких и неравномерности вентиляции у пациентов с сочетанием идиопатического легочного фиброза и эмфиземы легких..... 9
- Н.Р.Соловкова, Н.О.Сараева, В.В.Войцеховский.* Бактериальные и вирусные пневмонии у больных хроническим лимфолейкозом..... 22
- А.Е.Полтавченко, Г.П.Евсеева, Р.С.Телепнева, Е.Н.Супрун, Н.О.Абдулина, Е.В.Ракицкая, С.В.Супрун, В.К.Козлов, О.А.Лебедько.* Сопутствующие заболевания у детей с бронхиальной астмой..... 37
- В.С.Боровицкий, С.Л.Бабак, М.В.Горбунова.* Клинико-лабораторные маркеры оценки инсулинорезистентности у пациентов с лёгкой степенью обструктивного апноэ во сне..... 46
- А.С.Шульга, И.А.Андриевская, К.С.Лязгиан.* Фенотип моноцитов периферической крови пациентов молодого возраста с COVID-19 и развившейся сердечно-сосудистой патологией..... 56
- Д.С.Вайленко, В.В.Баранова, Т.П.Тананакина.* Динамика иммуногистохимических маркеров фиброгенеза и функционального состояния почек при лекарственно-индуцированной нефропатии в эксперименте..... 66
- Д.Е.Наумов, О.О.Некрасова, И.Ю.Сугайло, Д.А.Гассан, Е.Г.Шелудько, А.А.Синюк.* Эффект будесонида, формотерола и тиотропия на экспрессию катионных каналов TRPV1 и TRPV4 в мононуклеарах периферической крови *in vitro*.. 77
- N.V.Markov, N.A.Khodorik, I.D.Rabik, M.M.Ilkovich.* Clinical significance of assessing unventilated volume and ventilation heterogeneity in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema
- N.R.Solovkova, N.O.Saraeva, V.V.Voitsekhovskiy.* Bacterial and viral pneumonias in patients with chronic lymphocytic leukemia
- A.E.Poltavchenko, G.P.Evseeva, R.S.Telepneva, E.N.Suprun, N.O.Abdulina, E.V.Rakitskaya, S.V.Suprun, V.K.Kozlov, O.A.Lebedko.* Comorbid conditions in children with bronchial asthma
- V.S.Borovitsky, S.L.Babak, M.V.Gorbunova.* Clinical and laboratory markers for assessing insulin resistance in patients with mild obstructive sleep apnea
- A.S.Shulga, I.A.Andrievskaya, K.S.Lyazgiyan.* Phenotype of peripheral blood monocytes in young patients with COVID-19 and developed cardiovascular pathology
- D.S.Vailenko, V.V.Baranova, T.P.Tananakina.* Dynamics of immunohistochemical markers of fibrogenesis and kidney functional status in experimental drug-induced nephropathy
- D.E.Naumov, O.O.Nekrasova, I.Yu.Sugaylo, D.A.Gassan, E.G.Sheludko, A.A.Sinyuk.* Effect of budesonide, formoterol and tiotropium on the expression of TRPV1 and TRPV4 cation channels in peripheral blood mononuclear cells *in vitro*

- Е.В.Шестак, В.Ю.Старков, В.С.Макаров, Д.С.Додров, Д.В.Светлакова, Т.С.Адылов, М.В.Евдокимова.* Влияние ингаляционного введения таурактанта новорожденным с риском развития бронхолегочной дисплазии на клинические и ультразвуковые характеристики респираторного статуса..... 88
- E.V.Shestak, V.Yu.Starkov, V.S.Makarov, D.S.Dodrov, D.V.Svetlakova, T.S.Adylov, M.V.Evdokimova.* Impact of inhaled tauractant administration in newborns at risk of bronchopulmonary dysplasia on clinical and ultrasound characteristics of respiratory status
- С.В.Супрун, О.С.Кудряшова, О.А.Лебедько, А.В.Космачева.* Патофизиологические особенности свободно-радикального окисления у беременных женщин коренного и пришлого населения Приамурья на фоне дефицита тканевого железа в I и II триместрах..... 102
- S.V.Suprun, O.S.Kudryashova, O.A.Lebed'ko, A.V. Kosmacheva.* Pathophysiological features of free radical oxidation in pregnant women of indigenous and non-indigenous populations of the Amur region with tissue iron deficiency during the first and second trimesters
- И.А.Андриевская, М.В.Корень.* Некоторые иммунологические показатели цервикагинального секрета и сыворотки крови у женщин с моно- и микст-инфекцией, вызванной вирусом папилломы человека в Амурской области..... 112
- I.A.Andrievskaya, M.V.Koren'.* Some immunological parameters of cervicovaginal secretion and blood serum in women with HPV mono- and mixed infections in the Amur Region
- О.О.Некрасова, Д.А.Гассан.* Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов врожденного иммунитета и воспалительного ответа на гуморальные и клеточные показатели в крови пуповины новорожденных..... 121
- O.O.Nekrasova, D.A.Gassan.* Influence of single nucleotide polymorphisms of innate immunity and inflammatory response genes on humoral and cellular immune parameters in umbilical cord blood of newborns
- О.Л.Кутепова, И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина, Т.С.Чурикова.* Определение интегральной оптической плотности производных гемоглобина в рамках комплексной оценки риска анемии у рожениц после COVID-19..... 129
- O.L.Kutepova, I.A.Andrievskaya, N.A.Ishutina, T.S.Churikova.* Determination of integrated optical density of hemoglobin derivatives for comprehensive assessment of anemia risk in postpartum women after COVID-19
- Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, И.В.Довжикова, Н.Н.Дорофиевко.* Роль некоторых насыщенных жирных кислот в развитии оксидативного стресса у беременных с COVID-19..... 138
- N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, I.V.Dovzhikova, N.N.Dorofienko.* Role of certain saturated fatty acids in the development of oxidative stress in pregnant women with COVID-19

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

- В.В.Войцеховский, Т.В.Есенина,
Е.А.Филатова, Н.А.Федорова,
Ю.А.Корнилович, В.Р.Шелестова,
Е.И.Беляева, К.Ж.Саидова,
С.В.Ищенко, Ю.Н.Глызина,
Т.В.Шешера, В.А.Богданович,
В.С.Стрельникова, И.С.Кузнецов.* При-
менение даратумумаба в первой линии
терапии множественной миеломы..... 145

ОБЗОРЫ

- А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман,
В.П.Колосов.* Респираторные вирусные
инфекции и холод..... 156
- Н.Л. Перельман.* Методологические под-
ходы к оценке и особенности качества
жизни у детей с бронхиальной астмой.. 166

SELECTED REPORTS

- V.V.Voytsekhovsky, T.V.Yesenina, E.A.Filatova,
N.A.Fedorova, Yu.A.Kornilovich,
V.R.Shelestova, E.I.Belyaeva, K.Zh.Saidova,
S.V.Ishchenko, Yu.N.Glyzina, T.V.Sheshera,
V.A.Bogdanovich, V.S.Strelnikova,
I.S.Kuznetsov.* Use of daratumumab in first-
line therapy for multiple myeloma

REVIEWS

- A.G.Prikhodko, J.M.Perelman, V.P.Kolosov.*
Respiratory viral infections and cold
- N.L.Perelman.* Methodological approaches to
assessment and features of quality of life in
children with bronchial asthma

УДК:612.215.41:612.24(616.24-002.17+616.24-007.63):616-073

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-9-21

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ НЕВЕНТИЛИРУЕМОГО ОБЪЕМА ЛЕГКИХ И НЕРАВНОМЕРНОСТИ ВЕНТИЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА И ЭМФИЗЕМЫ ЛЕГКИХ

Н.В.Марков, Н.А.Ходорик, Ю.Д.Рабик, М.М.Илькович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

РЕЗЮМЕ. Цель. Провести количественную оценку показателей невентилируемого объема легких и неравномерности легочной вентиляции и изучить их клиническое значение у пациентов с сочетанием идиопатического легочного фиброза и эмфиземы легких (СЛФЭ). **Материалы и методы.** Были проанализированы материалы историй болезни 56 пациентов с СЛФЭ и 48 пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ). Всем пациентам было выполнено комплексное исследование функции внешнего дыхания (ФВД), включающее проведение спирометрии, общей бодиплетизмографии и оценки диффузионной способности легких. Отдельно проанализированы невентилируемый объем (ДОЕЛ) и индекс неравномерности вентиляции легких (НВЛ). **Результаты.** Показатели механики дыхания в группе пациентов с СЛФЭ были значимо более высокими по сравнению с пациентами с ИЛФ. Отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) к жизненной емкости легких (ЖЕЛ), (медиана – 0,76) и ОФВ₁ к форсированной ЖЕЛ, (медиана – 0,78) были более низкими, но в большинстве случаев (89,3%) оставались нормальными. Значения ДОЕЛ и НВЛ были значимо больше в группе пациентов с СЛФЭ ($p < 0,001$), при этом выявлялись статистически значимые взаимосвязи этих показателей с параметрами, характеризующими бронхиальную проходимость (ОФВ₁/ЖЕЛ ($p = 0,001$), ОФВ₁/ФЖЕЛ ($p = 0,003$)). При увеличении ДОЕЛ более 500 мл значительно чаще встречалась легочная гипертензия (отношение шансов – 3,102, $p = 0,045$), а увеличение НВЛ более 15% статистически чаще выявлялось перед наступлением летального исхода (отношение шансов – 7,800, $p < 0,001$). **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о важности оценки ДОЕЛ и НВЛ в комплексной диагностике работы аппарата внешнего дыхания при СЛФЭ. Взаимосвязи их с другими показателями проходимости дыхательных путей, а также частотой развития легочной гипертензии и летальных исходов, могут быть важным звеном в определении объема назначаемой терапии этим пациентам.

Ключевые слова: сочетание легочного фиброза и эмфиземы легких, диффузионная способность легких, невентилируемый объем, неравномерность вентиляции.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ASSESSING UNVENTILATED VOLUME AND VENTILATION HETEROGENEITY IN PATIENTS WITH COMBINED PULMONARY FIBROSIS AND EMPHYSEMA

N.V.Markov, N.A.Khodorik, I.D.Rabik, M.M.Ilkovich

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg

Контактная информация

Никита Вадимович Марков, врач-пульмонолог отделения респираторной терапии Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8. E-mail: markovnik1195@gmail.com

Correspondence should be addressed to

Nikita V. Markov, MD, Pulmonologist, Department of Respiratory Therapy, Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 L'va Tolstogo Str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation. E-mail: markovnik1195@gmail.com

Для цитирования:

Марков Н.В., Ходорик Н.А., Рабик Ю.Д., Илькович М.М. Клиническое значение оценки невентилируемого объема легких и неравномерности вентиляции у пациентов с сочетанием идиопатического легочного фиброза и эмфиземы легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.100. С.9–21. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-9-21

For citation:

Markov N.V., Khodorik N.A., Rabik I.D., Ilkovich M.M. Clinical significance of assessing unventilated volume and ventilation heterogeneity in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (100):9–21 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-9-21

State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 6-8 L'va Tolstogo Str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To quantify the parameters of unventilated lung volume and pulmonary ventilation heterogeneity and study their clinical significance in patients with a combination of idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary emphysema (CPFE). **Materials and methods.** The case histories of 56 patients with CPFE and 48 patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) were analyzed. The study of respiratory function included the measurement of static lung volumes and capacities, speed indicators and diffusion capacity of the lungs. The unventilated volume (Δ TLC) and the fraction of non-ventilated space (PCF) were also analyzed. **Results.** The respiratory mechanics parameters in the group of patients with CPFE were significantly higher compared to patients with IPF. The ratio of forced expiration volume in the first second (FEV_1) to vital capacity (VC), (median – 0.76) and FEV_1 to forced VC (FVC), (median – 0.78) parameters were lower, but in most cases (89.3%) remained normal. The values of Δ TLC and PCF were significantly higher in the group of patients with CPFE ($p < 0.001$), while statistically significant relationships were found between these parameters and the parameters characterizing bronchial patency (FEV_1/VC ($p = 0.001$), FEV_1/FVC ($p = 0.003$)). With an increase in Δ TLC of more than 500 ml, pulmonary hypertension was significantly more common (OR – 3.102, $p = 0.045$), and an increase in PCF of more than 15% was statistically more often detected before the onset of death (OR – 7.800, $p < 0.001$). **Conclusion.** Our data indicate the importance of assessing Δ TLC and PCF in the complex diagnostics of the external respiratory system in the CPFE. Their relationships with other indices of airway patency, as well as the incidence of pulmonary hypertension and fatal outcomes, may be an important link in determining the volume of therapy prescribed to these patients.

Key words: combined pulmonary fibrosis and emphysema, diffusion capacity of the lungs, unventilated volume, ventilation heterogeneity.

Сочетание легочного фиброза и эмфиземы легких (СЛФЭ, combined pulmonary fibrosis and emphysema) – заболевание, при котором одновременно определяются типичные клинические и рентгенологические признаки идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и эмфиземы легких [1, 2]. Как отдельная нозологическая форма СЛФЭ впервые было описано V.Cottin и др. в 2005 году [3]. К характерным рентгенологическим проявлениям заболевания можно отнести сочетание обычной интерстициальной пневмонии в базальных отделах и эмфиземы в верхних отделах легких [4]. СЛФЭ также можно рассматривать как один из вариантов течения прогрессирующей фиброзирующей болезни легких [5–7].

Гистопатологические изменения, развивающиеся при СЛФЭ, закономерно отражаются на состоянии функции внешнего дыхания (ФВД) у таких пациентов. Многими учеными описана так называемая псевдонормализация показателей ФВД [8–10]. Показатели спирографии и бодиплетизмографии нередко являются нормальными или умеренно сниженными. Кроме того, соотношение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) часто остается нормальным или умеренно увеличивается, несмотря на наличие эмфиземы у этих пациентов [11]. При СЛФЭ в сравнении с пациентами с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) выявляются более высокие значения $ОФВ_1$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ и более низкие значения отношения остаточного объема легких (ООЛ) к общей емкости легких (ОЕЛ) [12]. Также у пациентов с сочетанием легочного фиброза и эмфиземы наблюдаются выраженные нарушения газообмена, проявляющиеся гипоксемией и снижением диффузионной способности легких (ДСЛ) [13]. При этом низкая ДСЛ является следствием одновременного влияния фиброза

и эмфиземы на диффузию газов через альвеолярно-капиллярную мембрану [14].

Несмотря на широкое освещение в литературе проблемы изменений ФВД у пациентов с СЛФЭ, некоторые параметры, такие как невентилируемый объем легких и неравномерность вентиляции легких (НВЛ) в литературе изучены недостаточно. Известно, что ОЕЛ у пациентов можно измерить методом плетизмографии и методом дилуции газов (гелия) [15, 16]. Эти два метода дают эквивалентные результаты у пациентов с нормальной механикой дыхания [17]. Установлено, что у пациентов с бронхиальной обструкцией и эмфиземой легких эти значения могут существенно различаться вследствие наличия зон невентилируемого пространства (воздушных ловушек) [18]. При этом вдыхаемый во время исследования диффузионной способности легких гелий не попадает в пространство с отсутствующей вентиляцией [19]. Поэтому значения фактической ОЕЛ, измеряемой методом бодиплетизмографии, могут быть значительно выше значений ОЕЛ, измеренной методом дилуции газа [19, 20]. Разницу между этими двумя показателями принято называть невентилируемым объемом легких (Δ ОЕЛ). Этот показатель достаточно хорошо изучен у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой [18–21]. Однако описание Δ ОЕЛ у пациентов с сочетанием ИЛФ и эмфиземы легких в доступной литературе отсутствует. Диапазон нормальных значений для этого параметра также не установлен. Имеются сведения о том, что увеличение Δ ОЕЛ более 500 мл является патологическим изменением, свидетельствующем о наличии воздушных ловушек, что меняет нормальное соотношение вентиляции и кровотока и может быть причиной нарушения газообмена [22].

Еще одним значимым параметром, позволяющим оценивать механику дыхания, можно считать показа-

тель неравномерности вентиляции легких (НВЛ). Его рассчитывают, как отношение альвеолярного объема (АО), измеренного при оценке диффузионной способности легких, к общей емкости легких, измеренной методом общей плетизмографии (АО/ОЕЛ_{плет} или $1 - (АО/ОЕЛ_{плет})$) [23]. Это соотношение также называется плохо вентилируемой фракцией ОЕЛ (poorly communicating fraction of total lung capacity, PCF). Взаимосвязь этого показателя со степенью выраженности обструктивных нарушений у пациентов с ХОБЛ изучена достаточно подробно. Например, было показано, что значение НВЛ коррелировало со степенью обструкции дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ со сниженным ОФВ₁ [24]. Другими учеными показана ассоциация между значениями ОФВ₁/ФЖЕЛ и НВЛ у пациентов с обструкцией дыхательных путей [25]. В работе J.A.Neder и др. значение показателя НВЛ менее 15% считалось нормой. В доступной литературе нам не удалось найти описание изменения этого параметра при СЛФЭ.

В связи с этим имеется предположение, что представленные выше параметры вентиляции могли бы быть полезны для оценки работы аппарата внешнего дыхания у пациентов с СЛФЭ. Особенно важным это может оказаться у пациентов с нормальными показателями спирометрии и бодиплетизмографии для выявления патологических изменений и дальнейшего подбора терапии. Изучение влияния показателей невентилируемого объема и неравномерности вентиляции легких на клиническую картину, осложнения и исходы у пациентов с СЛФЭ представляется на настоящий момент достаточно актуальным.

Цель исследования: провести количественную оценку показателей невентилируемого объема легких и неравномерности легочной вентиляции и изучить их клиническое значение у пациентов с сочетанием идиопатического легочного фиброза и эмфиземы легких.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование с участием двух групп: пациенты с СЛФЭ (n = 56) и пациенты с ИЛФ (n = 48). Все пациенты наблюдались в клинике НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследований» с поправками 2013 г.

Критерии включения пациентов в основную группу (пациенты с СЛФЭ): наличие клинико-рентгенологически и/или гистологически верифицированного диагноза «сочетание идиопатического легочного фиброза и эмфиземы легких», а также наличие проведенного комплексного обследования ФВД и эхокардиографиче-

ского исследования, архива результатов лабораторных данных и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Критерии включения пациентов в контрольную группу (пациенты с ИЛФ): наличие типичной клинико-рентгенологической картины идиопатического легочного фиброза, наличие архива проведенных исследований.

Критерии исключения пациентов из основной группы: отсутствие признаков эмфиземы по данным лучевых методов диагностики, наличие иной подтвержденной патологии, как причины развития фиброзирующей болезни легких (в том числе аутоиммунной). Критерии исключения пациентов из контрольной группы: альтернативный КТ-паттерн (отсутствие обычной интерстициальной пневмонии), наличие иной подтвержденной патологии, как причины развития фиброзирующей болезни легких (в том числе аутоиммунной).

Исследование ФВД проводилось на аппаратуре MasterScreen (CareFusion 234 GmbH, Erich Jaeger, Германия) в соответствии со стандартами Американского Торакального/Европейского Респираторного обществ (ERS/ATS) и включало измерение статических легочных объемов и емкостей методом общей плетизмографии, скоростных показателей методом спирометрии, а также оценку диффузионной способности легких по угарному газу методом одиночного вдоха. Анализ показателей ФВД проводился на основании системы должных величин, рекомендованной ERS/ATS 2005 года, в процентах к должной величине. Дополнительно к стандартным протоколам исследований был проведен анализ невентилируемого объема легких (ΔОЕЛ) путем вычитания показателя ОЕЛ, измеренного при оценке диффузионной способности легких путем разведения гелия, из ОЕЛ, измеренной методом общей плетизмографии ($\Delta ОЕЛ = ОЕЛ_{плет} - ОЕЛ_{He}$). Патологическим считалось значение ΔОЕЛ более 500 мл [22]. Также оценивалась неравномерность вентиляции путем вычисления индекса невентилируемой фракции ОЕЛ (НВЛ) по формуле $1 - (АО/ОЕЛ_{плет}) * 100\%$. Для этого применялись значения альвеолярного объема, измеренного при оценке ДСЛ, и ОЕЛ, измеренной методом общей плетизмографии. Клинически значимым признавалось отклонение НВЛ за пределы 15% [23].

Эхокардиографию выполняли на приборах экспертного класса – Vivid 7 Dimension (GeneralElectric, США). Применялся стандартный протокол сканирования сердца в стандартных позициях, с использованием одномерного (М-режима), двухмерного (В-режима) и доплеровских режимов. Основными оцениваемыми параметрами были фракция выброса левого желудочка, диаметр ствола легочной артерии, TAPSE, расчетное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

Также всем пациентам была проведена ночная компьютерная пульсоксиметрия с помощью пульсоксиметра PulseOX 7500 (СпироМедикал, Израиль). Хроническая ночная гипоксемия устанавливалась,

когда время $SpO_2 < 90\%$ превышало 10% продолжительности сна. Кислородозависимостью считали состояние, при котором показатели напряжения кислорода в артериальной крови (pO_2) снижались ниже 60 мм рт. ст. или при снижении SpO_2 ниже 88% в течение суток.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Тип распределения количественных показателей оценивался с помощью критерия Шапиро-Уилка. Представленные данные характеризовались ненормальным распределением. Количественные переменные оценивались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение двух групп выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. При описании категориальных данных указывались абсолютные значения и процентные доли. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности производилось с помощью точного критерия Фишера или критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидае-

мого явления более 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 приведена сравнительная характеристика основной и контрольной группы пациентов. Пациенты обеих групп не различались по возрасту ($p = 0,837$) и по выраженности такого клинического проявления, как одышка ($p = 0,896$). При этом в группе пациентов с СЛФЭ было значительно больше лиц мужского пола (98,2%), все они являлись курильщиками. Также в основной группе пациентов были выявлены статистически более высокие значения индекса массы тела (ИМТ) ($p = 0,031$).

Таблица 1

Сравнение характеристик исследуемых групп пациентов

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Возраст, лет, Me (Q1-Q3)	65 (59,75–70,25)	64 (59,00–71,25)	0,837
Пол (мужской), абс. (%)	55 (98,2%)	34 (77,2%)	< 0,001*
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1-Q3)	28,40 (25,95–30,56)	26,41 (25,15–28,78)	0,031*
Курение, абс. (%)	55 (98,2%)	23 (52,3%)	< 0,001*
mMRC, балл, Me (Q1-Q3)	2 (2–3)	2 (2–3)	0,896

Примечание: * – различия показателей статистически значимы, СЛФЭ – сочетание идиопатического легочного фиброза и эмфиземы легких, ИЛФ – идиопатический легочный фиброз, ИМТ – индекс массы тела, mMRC – шкала одышки (Modified Medical Research Council dyspnea scale).

Далее был проведен сравнительный анализ основных параметров вентиляционной способности легких, измеренных методами общей плевтизографии и спирографии, а также диффузионной способности легких (табл. 2). В группе пациентов с СЛФЭ были выявлены более высокие показатели легочных объемов: ОЕЛ ($p < 0,001$), жизненной емкости легких (ЖЕЛ) ($p = 0,002$), функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) ($p = 0,004$), ООЛ ($p = 0,043$), при этом не было выявлено статистически значимых различий по параметру ООЛ/ОЕЛ ($p = 0,322$). По результатам спирографии показатели: ФЖЕЛ ($p = 0,001$) и $ОФV_1$ ($p = 0,029$) были также статистически выше при СЛФЭ, а $ОФV_1/ЖЕЛ$ ($p = 0,002$) и $ОФV_1/ФЖЕЛ$ ($p = 0,001$) были меньше по сравнению с контрольной группой. При этом снижение $ОФV_1/ЖЕЛ$ менее 0,7 в группе пациентов с СЛФЭ наблюдалось лишь в 10,7% случаев ($n = 6$), тогда как при ИЛФ этот показатель всегда был выше 0,7. Диффузионная способность легких была одинаково сниженной в обеих группах пациентов ($p = 0,593$), однако при СЛФЭ наблюдались более высокие значения альвео-

лярного объема ($p = 0,016$) и более низкие показатели ДСЛ/АО ($p = 0,029$).

На рисунках 1 и 2 продемонстрированы различия между показателем ДОЕЛ, рассчитанным как разница между значением ОЕЛ по данным общей плевтизографии и ОЕЛ по данным исследования ДСЛ, а также показателем НВЛ, рассчитанным по формуле $1 - (АО/ОЕЛ_{плет.})$, выраженным в процентах. Медиана ДОЕЛ при СЛФЭ (410 мл, Q1 – Q3: 182,50 – 755,00) была выше по сравнению с контрольной группой (70 мл, Q1 – Q3: 0,00 – 455,00). Различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). При этом в группе пациентов с СЛФЭ ДОЕЛ превышала 500 мл в 41,0% случаев ($n = 23$), а при ИЛФ – в 20,8% случаев ($n = 10$). Наблюдаемое единичное отклонение значения ДОЕЛ (2920 мл) было связано с выраженной гиперинфляцией, которая может наблюдаться при сочетании ИЛФ и эмфиземы легких (рис. 1). Медиана значения НВЛ была также выше при СЛФЭ (11,25%, Q1 – Q3: 7,63 – 17,12) по сравнению с контрольной группой (6,98%, 2,70 – 13,04), различия были статистически значимыми

($p < 0,001$). Увеличение НВЛ более 15% в группе СЛФЭ наблюдалось у 35,7% пациентов ($n = 20$), в группе ИЛФ – у 10,4% пациентов ($n = 5$). Было зафиксировано экстремальное значение НВЛ (32,9%), обусловленное вы-

раженной гиперинфляцией, характерной для сочетанного течения идиопатического легочного фиброза и эмфиземы легких (рис. 2).

Таблица 2

Основные показатели вентиляции и легочного газообмена исследуемых групп пациентов

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
ОЕЛ _{плетг} , % должн.	80,36	68,26-90,62	67,12	55,85-78,63	<0,001*
ЖЕЛ, % должн.	85,65	71,23-97,14	67,89	58,25-83,96	0,002*
ФОЕ, % должн.	83,29	71,13-101,37	72,01	59,54-85,37	0,004*
ООЛ, % должн.	69,57	54,41-83,75	60,43	48,26-76,53	0,043*
ООЛ/ОЕЛ, % должн.	83,52	72,58-97,55	90,25	74,72-106,03	0,322
Raw, кПа/л/с	0,20	0,16-0,26	0,28	0,22-0,36	<0,001*
ФЖЕЛ, % должн.	85,03	68,91-96,57	68,70	57,24-84,49	0,001*
ОФВ ₁ , % должн.	80,98	69,27-93,24	72,82	58,78-87,28	0,029*
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	0,76	0,71-0,83	0,82	0,78-0,87	0,002*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,78	0,74-0,87	0,84	0,81-0,91	0,001*
СОС ₂₅₋₇₅ , % должн.	70,82	53,15-92,47	78,15	50,52-102,72	0,625
ДСЛ, % должн.	38,19	28,51-43,94	38,71	29,09-48,05	0,593
АО, % должн.	73,33	63,86-81,59	66,84	51,67-73,91	0,016*
ДСЛ/АО, % должн.	53,74	43,22-63,48	60,30	50,50-68,32	0,029*

Примечание: здесь и в таблицах 3 и 4: * – различия показателей статистически значимы, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду, ОЕЛ – общая емкость легких, измеренная методом общей плетизмографии, ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких, ООЛ – остаточный объем легких, Raw – общее аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость форсированного выдоха в диапазоне от 25% до 75% ФЖЕЛ, ДСЛ – диффузионная способность легких по угарному газу с коррекцией по гемоглобину, АО – альвеолярный объем.

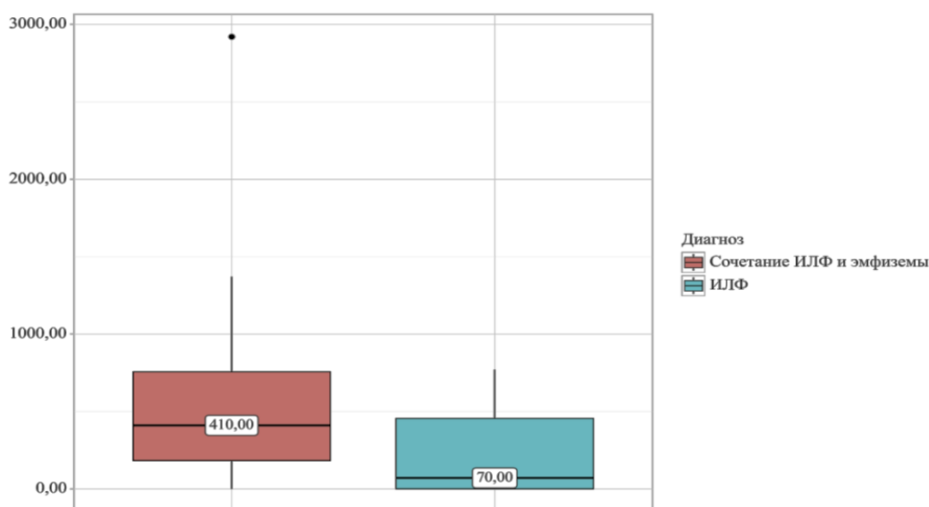


Рис. 1. Анализ значений ДОЕЛ при сочетании легочного фиброза и эмфиземы легких и при идиопатическом легочном фиброзе (мл).

Примечание: здесь и на рисунке 2: • – выбросы (outliers); центральная линия – медиана; границы прямоугольника – межквартильный размах.

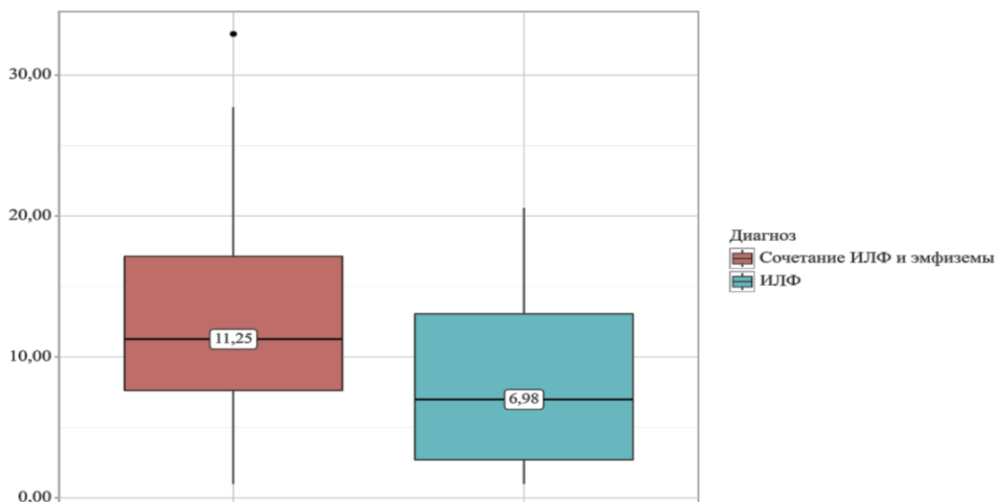


Рис. 2. Анализ значений НВЛ при сочетании легочного фиброза и эмфиземы легких и при идиопатическом легочном фиброзе (мл).

Для изучения взаимосвязей изучаемых параметров (Δ ОЕЛ и НВЛ) с другими показателями механики дыхания и легочного газообмена был проведен корреляционный анализ с помощью ранговой корреляции Спирмена, результаты которого отражены в таблице 3. Как видно, при сочетании ИЛФ и эмфиземы легких значения Δ ОЕЛ и НВЛ были статистически значимо связаны с показателями, характеризующими нарушения проходимости дыхательных путей. Так, значения невентируемого объема (Δ ОЕЛ) обратно коррелировали с значениями $ОФВ_1/ЖЕЛ$ ($p = 0,001$), $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ($p = 0,003$), $СОС_{25-75}$ ($p = 0,009$) и прямо коррелировали с Raw ($p = 0,005$). Аналогичные корреляционные взаимосвязи найдены также между указан-

ными параметрами и НВЛ ($p = 0,045$, $p = 0,047$, $p = 0,025$, $p < 0,001$ соответственно). Примечателен тот факт, что подобных корреляционных взаимосвязей между упомянутыми показателями в группе пациентов с ИЛФ не было выявлено. В обеих сравниваемых группах также наблюдалась сильная корреляция между Δ ОЕЛ и НВЛ и $ООЛ/ОЕЛ$. При анализе корреляционных связей между Δ ОЕЛ и НВЛ и величинами легочного газообмена найдена прямая статистически значимая зависимость между АО и Δ ОЕЛ в группе пациентов с СЛФЭ ($p = 0,021$), при этом аналогичная взаимосвязь в группе пациентов с ИЛФ не наблюдалась.

Таблица 3

Корреляционные связи функции внешнего дыхания у пациентов при сочетании идиопатического легочного фиброза и эмфиземы легких и при идиопатическом легочном фиброзе

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	Δ ОЕЛ	НВЛ	Δ ОЕЛ	НВЛ
$ОФВ_1/ЖЕЛ$, абс	-0,424, $p=0,001$	-0,270, $p=0,045$	-0,095, $p=0,522$	-0,019, $p=0,895$
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$, абс	-0,390, $p=0,003$	-0,266, $p=0,047$	-0,056, $p=0,703$	0,031, $p=0,834$
$СОС_{25-75}$, %	-0,346, $p=0,009$	-0,300, $p=0,025$	0,065, $p=0,662$	-0,023, $p=0,874$
$ООЛ/ОЕЛ$, %	0,409, $p=0,002$	0,507, $p<0,001$	0,345, $p=0,016$	0,407, $p=0,004$
Raw	0,374, $p=0,005$	0,480, $p<0,001$	0,067, $p=0,650$	0,254, $p=0,082$
ДСЛ, %	-0,195, $p=0,150$	-0,122, $p=0,371$	0,012, $p=0,936$	-0,181, $p=0,217$
АО, %	0,307, $p=0,021^*$	-	0,112, $p=0,450$	-

На рисунке 3 представлен анализ частоты встречаемости легочной гипертензии в зависимости от уровня Δ ОЕЛ. У пациентов со значением Δ ОЕЛ более или равным 500 мл данная патология наблюдалась у 69,6% человек ($n = 16$), а при значениях Δ ОЕЛ ниже 500 мл – у 42,4% ($n = 14$). Шансы ее наличия в группе Δ ОЕЛ \geq

500 мл были выше в 3,102 раза. Различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,007 – 9,554). При анализе взаимосвязи значения НВЛ и наличия легочной гипертензии достоверных корреляций не было выявлено ($p = 0,095$).

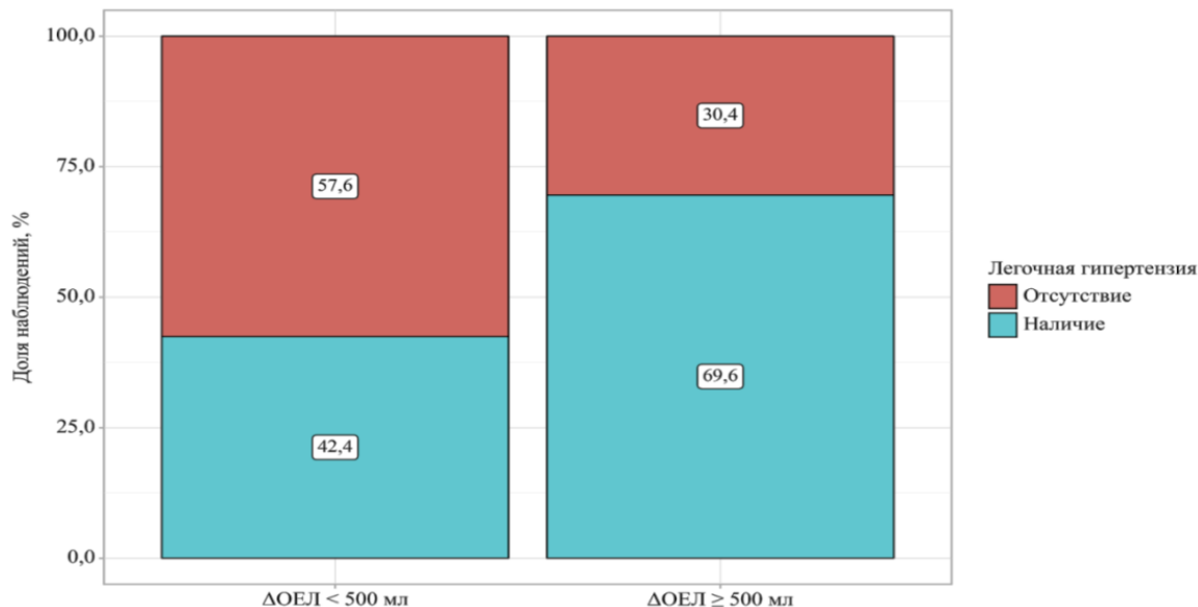


Рис. 3. Анализ встречаемости легочной гипертензии у пациентов с нормальным (слева) и патологическим (справа) значением ΔОЕЛ при сочетании легочного фиброза и эмфиземы легких.

На рисунке 4 проанализирована частота выявления неравномерности вентиляции (НВЛ ≥ 15%) у пациентов с наступившим летальным исходом и без него. Летальный исход произошел у 25 пациентов. У 60% пациентов (n = 15) с наступившим летальным исходом наблюдалось (табл. 4) увеличение НВЛ ≥ 15%, в то время как у продолжающих наблюдение в клинике пациентов патологическая неравномерность вентиляции

наблюдалась лишь в 16,1% случаев (n = 5). Различия были статистически значимы (p < 0,001). Отношение шансов составило 7,800 (95%ДИ: 2,240 – 27,157). При этом увеличение ΔОЕЛ ≥ 500 мл не было ассоциировано с развитием летального исхода. Анализ встречаемости других возможных исходов у пациентов с СЛФЭ не выявил статистически значимых взаимосвязей со значениями ΔОЕЛ и НВЛ.

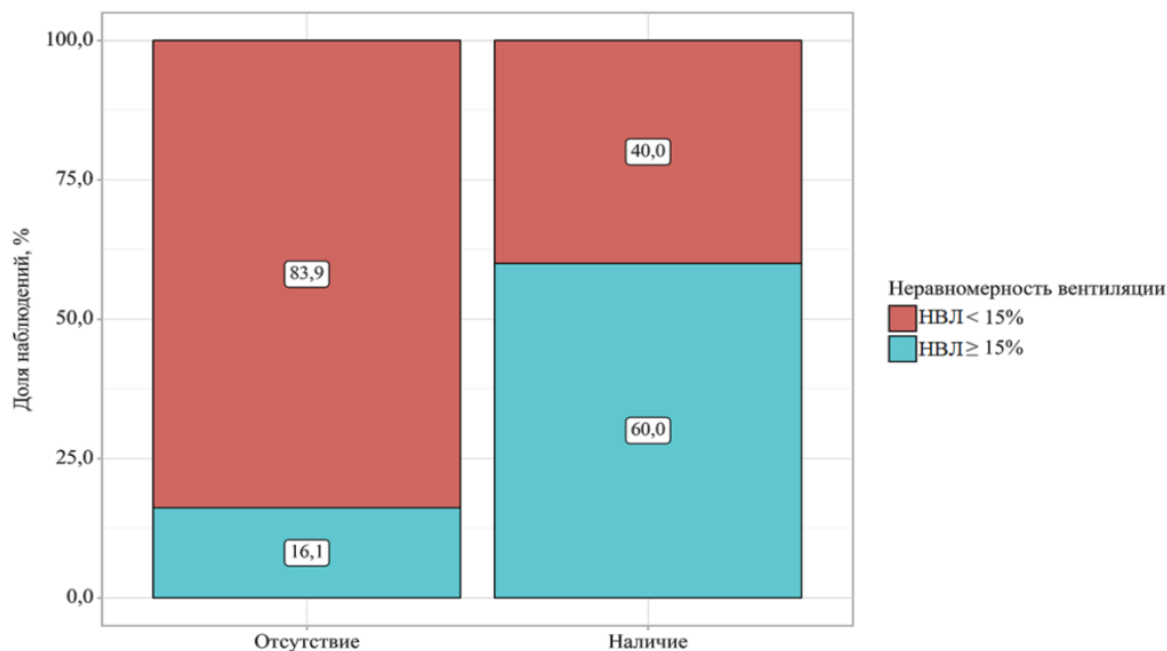


Рис. 4. Анализ встречаемости неравномерности вентиляции при наступлении или отсутствии летального исхода у пациентов с сочетанием легочного фиброза и эмфиземы легких.

Таблица 4

Клиническая значимость увеличения ДОЕЛ и НВЛ при сочетании идиопатического легочного фиброза и эмфиземы легких и при идиопатическом легочном фиброзе

Частота осложнений и исходов	Пациенты с ДОЕЛ > 500 мл, n = 23		Пациенты с НВЛ > 15%, n = 20	
	абс. (%)	Значимость (p)	абс. (%)	Значимость (p)
Легочная гипертензия	16 (69,6%)	p = 0,045* ОШ: 3,102, 95%ДИ: 1,007 – 9,554	14 (70,0%)	p = 0,095
Хроническая ночная гипоксемия	7 (41,2%)	p = 1,000	7 (58,3%)	p = 0,175
Кислородозависимость	10 (43,5%)	p = 0,398 ОШ: 1,769 95%ДИ: 0,583 – 5,365	10 (50,0%)	p = 0,146
Рак легкого	2 (8,7%)	p = 1,000	2 (10,0%)	p = 1,000
Летальный исход	13 (56,5%)	p = 0,135	15 (75,0%)	p < 0,001* ОШ: 7,800 95%ДИ: 2,240 – 27,157

Основной функциональной особенностью у пациентов с сочетанием ИЛФ и эмфиземы можно считать «ложную» нормализацию показателей ФВД за счет двух разнонаправленных процессов – фиброзирования и повышения воздушности легочной ткани. Эти показатели могли быть нормальными или умеренно сниженными, но в большинстве случаев они были значительно выше, чем у пациентов с изолированным ИЛФ. При СЛФ также можно наблюдать несоответствие клинических проявлений заболевания функциональным данным. Нередко у пациентов с тяжелым течением СЛФЭ определялись нормальные спирометрические и бодиплетизмографические показатели. Однако нам удалось выявить параметр, который можно считать маркером тяжести функциональных нарушений при СЛФЭ. Этим параметром была диффузионная способность легких, снижение которой наблюдалось у всех больных СЛФЭ вне зависимости от результатов спирометрии и бодиплетизмографии. Можно выделить несколько патогенетических причин для снижения ДСЛ у этой категории больных. Во-первых, вследствие эмфизематозных изменений в легочной ткани происходит разрушение межальвеолярных перегородок и уменьшение площади поверхности альвеол, участвующих в газообмене [26]. Во-вторых, в результате фиброзирующего процесса в легких происходит уменьшение альвеолярного объема и ухудшение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, что ведет к нарушению вентиляционно-перфузионных отношений [9, 27, 28]. В нашем исследовании нам удалось выявить, что несмотря на сопоставимо низкие значения ДСЛ в обеих группах пациентов, их структурная составляющая была разной. Если при ИЛФ снижение ДСЛ в большей степени происходило за счет уменьшения альвеолярного объема и закономерного снижения ДСЛ/АО, то при СЛФЭ наблюдалось более выражен-

ное снижение ДСЛ/АО на фоне более высоких значений АО. Это может отражать отмеченные выше патогенетические изменения, наблюдаемые при СЛФЭ и ИЛФ.

Различная патогенетическая основа снижения ДСЛ при ИЛФ и СЛФЭ может определять и различную лечебную тактику у этих пациентов. В связи с этим одной из задач настоящего исследования было выявление функциональных показателей, которые могли бы отражать основные различия в патофизиологических механизмах при этих заболеваниях. Так, в литературе имеются указания на то, что нарушение легочного газообмена может происходить при увеличении значений неventилируемого объема (ДОЕЛ), которое приводит к ухудшению вентиляционно-перфузионных отношений [22].

В настоящем исследовании нами было продемонстрировано, что у пациентов с СЛФЭ наблюдались повышенные величины ДОЕЛ в сравнении с пациентами с ИЛФ, что, по нашему мнению, обусловлено увеличением мертвого пространства, наблюдаемого при развитии эмфиземы. Более высокие значения АО при СЛФЭ, по-видимому, объясняются пропорционально более высокими показателями всех легочных объемов в сравнении с таковыми при ИЛФ. Также в литературе показано, что нормальные уровни АО у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких часто выявляются при увеличении ДОЕЛ [22]. В нашем исследовании АО и ДОЕЛ были статистически значимо взаимосвязаны только в группе пациентов с СЛФЭ, что может подтверждать влияние увеличения неventилируемого объема на изменение легочного газообмена.

Кроме этого, следует подчеркнуть, что большинство пациентов, у которых было обнаружено сочетание ИЛФ и эмфиземы, были курильщиками. Однако вследствие «псевдонормализации» индекса Генслера

(ОФВ₁/ФЖЕЛ) вопрос об установлении у них диагноза ХОБЛ достаточно затруднителен. Тем не менее у большинства больных клиническая картина соответствовала данному заболеванию, и пациенты нуждались в назначении бронхолитической терапии. Поэтому еще одной задачей проведенного нами исследования было выявление маркеров нарушения бронхиальной проходимости у больных СЛФЭ при нормальных спирометрических показателях. По результатам корреляционного анализа была выявлена статистически значимая и наблюдаемая только в основной группе взаимосвязь ДОЕЛ и НВЛ с показателями, характеризующими проходимость дыхательных путей (ОФВ₁/ЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅, Raw). Эта взаимосвязь описана в литературе у пациентов с ХОБЛ, однако ранее не была продемонстрирована при СЛФЭ [23, 25]. Как нами показано выше, значения маркеров бронхиальной обструкции у пациентов с СЛФЭ часто оказывались нормальными, что затрудняло оценку влияния нарушений проходимости дыхательных путей на изменение работы аппарата внешнего дыхания в целом. Тем не менее нарушения бронхиальной проходимости отражаются на величинах неинфицируемого объема и значениях НВЛ у пациентов с СЛФЭ, по-видимому, так же, как и при ХОБЛ. Выраженность корреляционных связей между ДОЕЛ и НВЛ и показателями ОФВ₁/ЖЕЛ и ОФВ₁/ФЖЕЛ наводит на мысль о целесообразности рассмотрения ДОЕЛ и НВЛ в качестве маркеров нарушения бронхиальной проходимости у пациентов с СЛФЭ. Увеличение значений ДОЕЛ и НВЛ при наличии характерной клинической картины и отсутствии снижения ОФВ₁/ФЖЕЛ потенциально может являться поводом к назначению бронхолитических препаратов пациентам с СЛФЭ. Однако, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Нами также продемонстрирована оценка и других клинических значений параметров ДОЕЛ и НВЛ. Была выявлена взаимосвязь высоких значений неинфицируемого объема легких и частоты встречаемости легочной гипертензии у пациентов с СЛФЭ. Легочная гипертензия достоверно чаще регистрировалась при патологическом увеличении ДОЕЛ. Вероятно, повышение давления в легочной артерии в данном случае об-

условлено развитием гипоксического спазма сосудов, что характерно для ХОБЛ и иной респираторной патологии [29]. По всей видимости, расширение зон неинфицируемого пространства, как было описано выше, снижает диффузионную способность легких; это ведет к хронической гипоксемии, которая и запускает каскад вазоконстрикции.

Влияния увеличения ДОЕЛ на частоту других осложнений не было выявлено, что может быть следствием ограниченного числа пациентов в выборке. При этом нами показана взаимосвязь патологического увеличения индекса НВЛ и частоты летального исхода (ОШ – 7,8, $p < 0,001$). Это делает количественную оценку неравномерности вентиляции у пациентов с СЛФЭ потенциально важным звеном в прогнозировании неблагоприятных исходов.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важности оценки неинфицируемого объема (ДОЕЛ) и неравномерности вентиляции легких (НВЛ) у пациентов с сочетанием ИЛФ и эмфиземы легких. Патологическое увеличение ДОЕЛ и НВЛ взаимосвязано с характеризующими бронхиальную проходимость параметрами ФВД, что делает эти показатели важным инструментом в диагностике обструктивных нарушений при нормальном соотношении ОФВ₁/ЖЕЛ у пациентов с СЛФЭ. Ассоциации ДОЕЛ и НВЛ с показателями бронхообструкции, а также с частотой встречаемости легочной гипертензии и других неблагоприятных исходов, потенциально могут быть важным звеном в определении объема терапии у пациентов с СЛФЭ.

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. Cottin V., Selman M., Inoue Y., Wong A.W., Corte T.J., Flaherty K.R., Han M.K., Jacob J., Johannson K.A., Kitaichi M., Lee J.S., Agusti A., Antoniou K.M., Bianchi P., Caro F., Florenzano M., Galvin L., Iwasawa T., Martinez F.J., Morgan R.L., Myers J.L., Nicholson A.G., Occhipinti M., Poletti V., Salisbury M.L., Sin D.D., Sverzellati N., Tonia T., Valenzuela C., Ryerson C.J., Wells A.U. Syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema: an official ATS/ERS/JRS/ALAT research statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2022. Vol.206, №4. P.7–41. <https://doi.org/10.1164/rccm.202206-1041ST>
2. Cottin V., Cordier J.F. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema // Chest. 2009. Vol.136, №.1. P.1–2. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0538>
3. Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y., Delaval P., Devouassoux G., Tillie-Leblond I., Israel-Biet D., Court-Fortune I., Valeyre D., Cordier J.F. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26, №.4. P.586–593. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00021005>

4. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Илькович М.М., Коган Е.А., Мержоева З.М., Петров Д.В., Самонова М.В., Терпигорев С.А., Трущенко Н.В., Трофименко И.Н., Тюрин И.Е., Черняев А.Л., Черняк Б.А., Черняк А.В., Чикина С.Ю., Чучалин А.Г., Шмелев Е.И. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. 2022. Т.32, №3. С.473–495. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495>
5. Илькович М.М. Диффузные паренхиматозные заболевания легких. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 440 с. ISBN: 978-5-9704-5908-9.
6. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Сперанская А.А., Двораковская И.В. Прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких. Дискуссионные аспекты проблемы // Терапевтический архив. 2023. Т.95, №3. С.255–259. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202075>
7. Илькович М.М., Новикова Л.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии // Терапевтический архив. 2021. Т.93, №3. С.333–336. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.03.200660>
8. Jankowich M.D., Rounds S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema alters physiology but has similar mortality to pulmonary fibrosis without emphysema // Lung. 2010. Vol.188, №5. P.365–373. <https://doi.org/10.1007/s00408-010-9251-6>
9. Amariei D.E., Dodia N., Deepak J., Hines S.E., Galvin J.R., Atamas S.P., Todd N.W. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: pulmonary function testing and a pathophysiology perspective // Medicina (Kaunas). 2019. Vol.55, №9. Article number:580. <https://doi.org/10.3390/medicina55090580>
10. Cano-Jiménez E., Hernández González F., Peloche G. B. Comorbidities and complications in idiopathic pulmonary fibrosis // Med. Sci. (Basel). 2018. Vol.6, №3. Article number:71. <https://doi.org/10.3390/medsci6030071>
11. Akagi T., Matsumoto T., Harada T., Tanaka M., Kuraki T., Fujita M., Watanabe K. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis // Respir. Med. 2009. Vol.103, №8. P.1209–1215. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.02.001>
12. Kitaguchi Y., Fujimoto K., Hayashi R., Hanaoka M., Honda T., Kubo K. Annual changes in pulmonary function in combined pulmonary fibrosis and emphysema: over a 5-year follow-up // Respir. Med. 2013. Vol.107, №12. P.1986–1992. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.06.015>
13. Çiftci F., Gülpınar B., Atasoy Ç., Kayacan O., Saryal S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: how does cohabitation affect respiratory functions? // Adv. Med. Sci. 2019. Vol.64, №2. P.285–291. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2019.03.005>
14. Бродская О.Н. Сочетание легочного фиброза и эмфиземы – коморбидность или самостоятельное заболевание // Практическая пульмонология. 2018. №4. С.61–66. EDN: OPHCFL.
15. Гриппи М.А. Патофизиология легких. М.: Бино; 2019. 304 с. ISBN: 5-7989-0131-9.
16. Шик Л.Л., Канаев Н.Н. Руководство по клинической физиологии дыхания. Ленинград. 1980. 375 с.
17. Schaanning C.G., Gulsvik A. Accuracy and precision of helium dilution technique and body plethysmography in measuring lung volumes // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1973. Vol.32, №3. P.271–277. <https://doi.org/10.3109/00365517309082471>
18. Wade J.F.3rd., Mortenson R., Irvin C.G. Physiologic evaluation of bullous emphysema // Chest. 1991. Vol.100, №4. P.1151–1154. <https://doi.org/10.1378/chest.100.4.1151>
19. O'Donnell C.R., Bankier A.A., Stiebellehner L., Reilly J.J., Brown R., Loring S.H. Comparison of plethysmographic and helium dilution lung volumes: which is best for COPD? // Chest. 2010. Vol.137, №5. P.1108–1115. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1504>
20. Cazzola M., Rogliani P., Curradi G., Segreti A., Ciapriani C., Pezzuto G., Saltini C. A pilot comparison of helium dilution and plethysmographic lung volumes to assess the impact of a long-acting bronchodilator on lung hyperinflation in COPD // Pulm. Pharmacol. Ther. 2009. Vol.22, №6. P.522–525. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.05.005>
21. D'Ascanio M., Viccaro F., Calabrò N., Guerrieri G., Salvucci C., Pizzirusso D., Mancini R., De Vitis C., Pezzuto A., Ricci A. Assessing static lung hyperinflation by whole-body plethysmography, helium dilution, and impulse oscillometry system (IOS) in patients with COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2020. Vol.15. P.2583–2589. <https://doi.org/10.2147/COPD.S264261>
22. Каменева М.Ю. Синдромы нарушений легочного газообмена у больных интерстициальными заболеваниями легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып.56. С.14–20. EDN: TUVBVR.
23. Neder J.A., O'Donnell C.D., Cory J., Langer D., Ciavaglia C.E., Ling Y., Webb K.A., O'Donnell D.E. Ventilation distribution heterogeneity at rest as a marker of exercise impairment in mild-to-advanced COPD // COPD. 2015. Vol.12, №3. P.252–259. <https://doi.org/10.3109/15412555.2014.948997>
24. Roberts C.M., MacRae K.D., Seed W.A. Multi-breath and single breath helium dilution lung volumes as a test of airway obstruction // Eur. Respir J. 1990. Vol.3, №5. P.515–520.
25. Punjabi N.M., Shade D., Wise R.A. Correction of single-breath helium lung volumes in patients with airflow obstruction // Chest. 1998. Vol.114, №3. P.907–918. <https://doi.org/10.1378/chest.114.3.907>

26. Agustí A., Celli B.R., Criner G.J., Halpin D., Anzueto A., Barnes P., Bourbeau J., Han M.K., Martínez 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>

27. Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L., Thomson C.C., Inoue Y., Johkoh T., Kreuter M., Lynch D.A., Maher T.M., Martínez F.J., Molina-Molina M., Myers J.L., Nicholson A.G., Ryerson C.J., Strek M.E., Troy L.K., Wijsenbeek M., Mammen M.J., Hossain T., Bissell B.D., Herman D.D., Hon S.M., Kheir F., Khor Y.H., Macrea M., Antoniou K.M., Bouros D., Buendia-Roldan I., Caro F., Crestani B., Ho L., Morisset J., Olson A.L., Podolanczuk A., Poletti V., Selman M., Ewing T., Jones S., Knight S.L., Ghazipura M., Wilson K.C. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022. Vol.205, №9. P.18–47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>

28. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol.161, Is. 2(Pt1). P.646–664. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00>

29. Авдеев С.Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология.* 2009. №1. С.90–101. EDN: KYUTQF.

REFERENCES

1. Cottin V., Selman M., Inoue Y., Wong A.W., Corte T.J., Flaherty K.R., Han M.K., Jacob J., Johannson K.A., Kitaichi M., Lee J.S., Agustí A., Antoniou K.M., Bianchi P., Caro F., Florenzano M., Galvin L., Iwasawa T., Martínez F.J., Morgan R.L., Myers J.L., Nicholson A.G., Occhipinti M., Poletti V., Salisbury M.L., Sin D.D., Sverzellati N., Tonia T., Valenzuela C., Ryerson C.J., Wells A.U. Syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema: an official ATS/ERS/JRS/ALAT Research Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206(4):7–41. <https://doi.org/10.1164/rccm.202206-1041ST>

2. Cottin V., Cordier J.F. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Chest* 2009; 136(1):1–2. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0538>

3. Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y., Delaval P., Devouassoux G., Tillie-Leblond I., Israel-Biet D., Court-Fortune I., Valeyre D., Cordier J.F. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(4):586–593. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00021005>

4. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Ilkovich M.M., Kogan E.A., Merzhoeva Z.M., Petrov D.V., Samsonova M.V., Terpigorev S.A., Trushenko N.V., Trofimenko I.N., Tyurin I.E., Chernyaev A.L., Chernyak B.A., Chernyak A.V., Chikina S.Yu., Chuchalin A.G., Shmelev E.I. [Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya = Pulmonology* 2022; 32(3):473–495 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495>

5. Ilkovich M.M., editor. [Diffuse parenchymal lung diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2021 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-5908-9.

6. Ilkovich M.M., Novikova L.N., Speranskaya A.A., Dvorakovskaya I.V. [Progressive fibrosing lung disease. Discussion aspects of the problem: A review]. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2023; 95(3):255–259 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202075>

7. Ilkovich M.M., Novikova L.N. [Idiopathic interstitial pneumonias]. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2021; 93(3):333–336 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.03.200660>

8. Jankowich M. D., Rounds S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema alters physiology but has similar mortality to pulmonary fibrosis without emphysema. *Lung* 2010; 188(5):365–373. <https://doi.org/10.1007/s00408-010-9251-6>

9. Amarieci D.E., Dodia N., Deepak J., Hines S.E., Galvin J.R., Atamas S.P., Todd N.W. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: pulmonary function testing and a pathophysiology perspective. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55(9):580. <https://doi.org/10.3390/medicina55090580>

10. Cano-Jiménez E., Hernández González F., Peloché G.B. Comorbidities and complications in idiopathic pulmonary fibrosis. *Med. Sci. (Basel)* 2018; 6(3):71. <https://doi.org/10.3390/medsci6030071>

11. Akagi T., Matsumoto T., Harada T., Tanaka M., Kuraki T., Fujita M., Watanabe K. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2009; 103(8):1209–1215. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.02.001>

12. Kitaguchi Y., Fujimoto K., Hayashi R., Hanaoka M., Honda T., Kubo K. Annual changes in pulmonary function in combined pulmonary fibrosis and emphysema: over a 5-year follow-up. *Respir. Med.* 2013; 107(12):1986–1992. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.06.015>

13. Çiftçi F., Gülpınar B., Atasoy Ç., Kayacan O., Saryal S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: How does cohabitation affect respiratory functions? *Adv. Med. Sci.* 2019; 64(2):285–291. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2019.03.005>

14. Brodskaya O.N. [The combination of pulmonary fibrosis and emphysema – comorbidity or independent disease].

Prakticheskaya pul'monologiya = *Practical Pulmonology* 2018; 4:61–66 (in Russian).

15. Grippi M.A., editor. [Pathophysiology of the lungs]. Moscow: Izdatel'stvo BINOM; 2005 (in Russian). ISBN: 5-7989-0131-9.

16. Shik L.L., Kanaev N.N., editors. [Guidelines for clinical respiratory physiology]. Leningrad: Meditsina; 1980 (in Russian).

17. Schaanning C.G., Gulsvik A. Accuracy and precision of helium dilution technique and body plethysmography in measuring lung volumes. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1973; 32(3):271–277. <https://doi.org/10.3109/00365517309082471>

18. Wade J.F.3rd., Mortenson R., Irvin C.G. Physiologic evaluation of bullous emphysema. *Chest* 1991; 100(4):1151–1154. <https://doi.org/10.1378/chest.100.4.1151>

19. O'Donnell C.R., Bankier A.A., Stiebellehner L., Reilly J.J., Brown R., Loring S.H. Comparison of plethysmographic and helium dilution lung volumes: which is best for COPD? *Chest* 2010; 137(5):1108–1115. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1504>

20. Cazzola M., Rogliani P., Curradi G., Segreti A., Ciapri C., Pezzuto G., Saltini C. A pilot comparison of helium dilution and plethysmographic lung volumes to assess the impact of a long-acting bronchodilator on lung hyperinflation in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009; 22(6):522–525. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.05.005>

21. D'Ascanio M., Viccaro F., Calabrò N., Guerrieri G., Salvucci C., Pizzirusso D., Mancini R., De Vitis C., Pezzuto A., Ricci A. Assessing static lung hyperinflation by whole-body plethysmography, helium dilution, and Impulse Oscillometry System (IOS) in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; 15:2583–2589. <https://doi.org/10.2147/COPD.S264261>

22. Kameneva M.Yu. [Syndromes of gas exchange abnormalities in patients with interstitial lung diseases]. *Bylleten' fiziologii i patologii dykhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2015; 56:14–20 (in Russian).

23. Neder J.A., O'Donnell C.D., Cory J., Langer D., Ciavaglia C.E., Ling Y., Webb K.A., O'Donnell D.E. Ventilation distribution heterogeneity at rest as a marker of exercise impairment in mild-to-advanced COPD. *COPD* 2015; 12(3):252–259. <https://doi.org/10.3109/15412555.2014.948997>

24. Roberts C. M., MacRae K. D., Seed W. A. Multi-breath and single breath helium dilution lung volumes as a test of airway obstruction. *Eur. Respir. J.* 1990; 3(5):515–520.

25. Punjabi N.M., Shade D., Wise R.A. Correction of single-breath helium lung volumes in patients with airflow obstruction. *Chest* 1998; 114(3):907–918. <https://doi.org/10.1378/chest.114.3.907>

26. 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>

27. Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L., Thomson C.C., Inoue Y., Johkoh T., Kreuter M., Lynch D.A., Maher T.M., Martinez F.J., Molina-Molina M., Myers J.L., Nicholson A.G., Ryerson C.J., Strek M.E., Troy L.K., Wijsenbeek M., Mammen M.J., Hossain T., Bissell B.D., Herman D.D., Hon S.M., Kheir F., Khor Y.H., Macrea M., Antoniou K.M., Bouros D., Buendia-Roldan I., Caro F., Crestani B., Ho L., Morisset J., Olson A.L., Podolanczuk A., Poletti V., Selman M., Ewing T., Jones S., Knight S.L., Ghazipura M., Wilson K.C. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205(9):18–47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>

28. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161(2 Pt1):646–664. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00>

29. Avdeev S.N. [Current approach to diagnosis and therapy of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya* = *Pulmonology* 2009; 1:90–101 (in Russian).

Информация об авторах:

Никита Вадимович Марков, врач-пульмонолог отделения респираторной терапии Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6992-0169>; e-mail: markovnik1195@gmail.com

Author information:

Nikita V. Markov, MD, Pulmonologist, Department of Respiratory Therapy, Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6992-0169>; e-mail: markovnik1195@gmail.com

Наталья Анатольевна Ходорик, д-р мед. наук, доцент кафедры пульмонологии факультета послевузовского обучения, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <http://orcid.org/0009-0004-6432-7683>; e-mail: natalia@khodorik.ru

Natalia A. Khodorik, MD, PhD (Med.), DSc (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Education, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; ORCID: <http://orcid.org/0009-0004-6432-7683>; e-mail: natalia@khodorik.ru

Юлия Дмитриевна Рабик, канд. мед. наук, доцент кафедры функциональной диагностики, зав. отделением функциональной диагностики №2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7114-8489>; e-mail: rabjul@yandex.ru

Julia D. Rabik, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Department of Functional Diagnostics; Head of Functional Diagnostics Unit No. 2, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7114-8489>; e-mail: rabjul@yandex.ru

Михаил Михайлович Илькович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета послевузовского образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5191-445X>; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru

Mikhail M. Ilkovich, MD, PhD (Med.), DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Education; Director of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5191-445X>; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru

*Поступила 28.01.2026
Принята к печати 27.05.2026*

*Received January 28, 2026
Accepted May 27, 2026*

УДК 616-006.448+616.24-002

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-22-36

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ВИРУСНЫЕ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

Н.Р.Соловкова¹, Н.О.Сараева², В.В.Войцеховский³

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Иркутская орден «Знак почета» областная клиническая больница, 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664003, г. Иркутск, улица Красного Восстания, 1

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ. Введение. Пациенты с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) относятся к категории высокого риска по развитию инфекционных осложнений в связи с наличием вторичного иммунодефицита. **Цель.** Изучить динамику заболеваемости и охарактеризовать особенности течения бактериальных и вирусных пневмоний у больных ХЛЛ в условиях проведения программной терапии. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 452 больных ХЛЛ, получавших лечение в ГБУЗ «ИОКБ» (г. Иркутск) в период с 2012 по 2023 год. **Результаты.** Доминирующее положение в структуре интеркуррентных инфекций занимали поражения бронхолегочной системы: бактериальные пневмонии составляли 31,7%, вирусные – 20,7% от общего числа инфекционных эпизодов. Развитие бактериального воспаления легких чаще происходило на поздних стадиях опухолевой прогрессии. Было зафиксировано статистически значимое уменьшение заболеваемости бактериальными пневмониями в когорте пациентов 2020–2023 гг. по сравнению с предшествующими периодами ($p < 0,05$). Выявлена высокая доля атипичных форм пневмонии: в 21% случаев наблюдалось малосимптомное течение со скудными физикальными данными и выраженными внелегочными проявлениями; в 28% – скрытое течение, при котором клиническая картина основного заболевания маскировала симптомы пневмонии. В 2020–2023 гг. второе место в структуре осложнений заняла пневмония, ассоциированная с SARS-CoV-2. Установлено, что у пациентов, получавших ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ИТКБ), вирусные пневмонии характеризовались более легким течением по сравнению с больными, которым проводилась иммунохимиотерапия. **Заключение.** При диагностике бактериальных пневмоний у больных ХЛЛ необходимо учитывать возможность их атипичного течения на начальных этапах воспалительного процесса. По нашему мнению, снижению частоты бактериальных и более благоприятному течению вирусных пневмоний способствовало внедрение в клиническую практику ИТКБ, а также проведение профилактических мероприятий (вакцинация против пневмококка, заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами).

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, бактериальная пневмония, вирусная пневмония.

BACTERIAL AND VIRAL PNEUMONIAS IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

N.R.Solovkova¹, N.O.Saraeva², V.V.Voytsekhovskiy³

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии имени профессора Ю.С. Ландышева, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, DSc. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course named after Professor Yu.S. Landyshev, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Для цитирования:

Соловкова Н.Р., Сараева Н.О., Войцеховский В.В. Бактериальные и вирусные пневмонии у больных хроническим лимфолейкозом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.100. С.22–36. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-22-36

For citation:

Solovkova N.R., Saraeva N.O., Voytsekhovskiy V.V. Bacterial and viral pneumonias in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (100):22–36 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-22-36

¹State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the "Mark of the Honor" award, 100 Yubileyny Dst., Irkutsk, 664049, Russian Federation

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Irkutsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Krasnogo Vosstaniya Str., Irkutsk, 664003, Russian Federation

³Federal 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. Introduction. Patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) are at high risk of infectious complications due to secondary immunodeficiency. **Aim.** To study the dynamics of incidence and characterize the clinical features of bacterial and viral pneumonias in CLL patients undergoing programmed therapy. **Materials and methods.** A retrospective analysis of medical records from 452 CLL patients treated at the State Budgetary Healthcare Institution "Irkutsk Regional Clinical Hospital" (Irkutsk) between 2012 and 2023 was performed. **Results.** Bronchopulmonary infections predominated among intercurrent infections: bacterial pneumonias accounted for 31.7% and viral pneumonias for 20.7% of all infectious episodes. Bacterial pneumonia most frequently developed at advanced stages of tumor progression. A statistically significant decrease in the incidence of bacterial pneumonias was observed in the 2020–2023 patient cohort compared to earlier periods ($p < 0.05$). A high proportion of atypical pneumonia forms was identified: in 21% of cases, the course was oligosymptomatic with minimal physical findings and prominent extrapulmonary manifestations; in 28%, the pneumonia followed a masked course, with symptoms obscured by the clinical picture of the underlying disease. During 2020–2023, SARS-CoV-2-associated pneumonia ranked second among complications. Viral pneumonias were milder in patients receiving Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKi) compared to those treated with immunochemotherapy. **Conclusion.** In diagnosing bacterial pneumonias in CLL patients, the possibility of atypical presentation during the early stages of the inflammatory process must be considered. In our opinion, the reduced frequency of bacterial pneumonias and the more favorable course of viral pneumonias are attributable to the introduction of BTKi into clinical practice, as well as preventive measures (pneumococcal vaccination and replacement therapy with intravenous immunoglobulins).

Key words: chronic lymphocytic leukemia, bacterial pneumonia, viral pneumonia.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) представляет собой опухоль системы крови, субстратом которой являются зрелые В-лимфоциты. Болезнь проявляется лимфатическим лейкоцитозом, диффузной лимфоцитарной пролиферацией в костном мозге, увеличением лимфатических узлов, печени и селезенки [1]. Часто ХЛЛ имеет доброкачественное или медленно прогрессирующее течение, когда на протяжении длительного времени пациенты не нуждаются в химиотерапии и за ними ведется только динамическое наблюдение [2, 3]. Для тех больных ХЛЛ, кому показано цитостатическое лечение, существует большое количество терапевтических опций, позволяющих контролировать опухолевую прогрессию [2–5]. Случаи неконтролируемого течения ХЛЛ сегодня не часты. Однако, ХЛЛ это гемобластоз, для которого характерен выраженный вторичный иммунодефицит. При этом нарушены все компоненты системы иммунитета, но в первую очередь страдает его гуморальное звено, что проявляется тяжелой гипогаммаглобулинемией [2, 5]. Восприимчивость таких больных к вирусным и бактериальным инфекциям значительно ограничивает их качество жизни и может способствовать летальному исходу, даже при отсутствии прогрессирования опухоли. Большинство авторов отмечает, что среди инфекционных осложнений ХЛЛ ведущая роль принадлежит респираторным инфекциям, в первую очередь бактериальным пневмониям [1, 2, 6]. Новая коронавирусная инфекция с 2020 г. также является тяжелым осложнением с высокой вероятностью летального исхода у больных гемобластомами, в т.ч. и с ХЛЛ [7, 8]. Присоединение инфекционных осложнений при проведении про-

граммной терапии у больных гемобластомами влечет за собой ряд серьезных проблем, от прерывания курса лечения до летального исхода [6].

Цель исследования: изучить динамику заболеваемости и охарактеризовать особенности течения бактериальных и вирусных пневмоний у больных ХЛЛ в условиях проведения программной терапии.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ амбулаторных карт и историй болезни 452 пациентов с ХЛЛ, проходивших лечение в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница (ГБУЗ «ИОКБ», г. Иркутск) в период 2012–2023 гг. В исследование были включены пациенты с ХЛЛ в стадиях В и С по классификации J. Binet et al. (1981) [9]. В исследование не включались больные в стадии А, за состоянием которых велось только динамическое наблюдение, и программная терапия не проводилась. Изучались особенности течения гемобластоза, протоколы проводимой терапии, динамика показателей клинического и биохимического анализов крови, наличие цитогенетических и молекулярных маркеров неблагоприятного прогноза: делеции 17p хромосомы (del17p), мутации белка TP53, немутированного статуса генов варибельного региона тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV). Также оценивались клинические, лабораторные и рентгенологические характеристики присоединившихся на фоне лечения бактериальных и вирусных пневмоний.

В зависимости от периода лечения пациенты были распределены на три группы: 1-я группа (2012–2015

гг.) – 153 человека, 2-я группа (2016–2019 гг.) – 139 человек, 3-я группа (2020–2023 гг.) – 160 человек. Общее количество больных составило 452.

Программная терапия в большинстве случаев включала иммунохимиотерапию с использованием ритуксимаба. В первой группе в качестве первой линии терапии использовали протоколы: FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб), RB (ритуксимаб, бендамустин), FC (флударабин, циклофосфамид); во второй и последующих линиях проводили лечение по протоколам: RB, R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), монотерапия бендамустином, монотерапия хлорамбуцилом. Во второй группе в качестве первой линии терапии применяли протоколы FCR, RB, реже протоколы FC, RChI (ритуксимаб, хлорамбуцил); в качестве второй и последующих линий протоколы: RB, R-СНОР и другие. В третьей группе первая линия терапии проводилась по программам FCR, RB, FC; во второй и последующих линиях применяли монотерапию ингибиторами тирозинкиназы Брутона (ИТКБ) – ибрутинибом и акалбрутинибом, венетоклак в монотерапии и в комбинации с ритуксимабом, обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом.

С целью профилактики развития интеркуррентных инфекций у больных ХЛЛ с 2020 г. активно проводились профилактические мероприятия: вакцинация от пневмококковой инфекции и применение внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) при снижении уровня собственного иммуноглобулина (Ig) G пациента менее 5 г/л.

Для оценки ответа на проводимое лечение использовались следующие критерии. Полную ремиссию диагностировали, если у пациента полностью отсутствовали клинические симптомы заболевания (включая нормализацию размеров лимфоузлов и селезенки) при восстановлении показателей клеточного состава периферической крови. Частичную ремиссию констатировали в случае регресса основных проявлений болезни – сокращения более чем на 50% размеров лимфоузлов и селезенки, уровня лейкоцитоза и лимфоцитоза, при отсутствии анемии и тромбоцитопении. Отсутствие эффекта подразумевало, что значимых изменений в состоянии пациента не произошло, и показатели заболевания соответствовали таковым до начала терапии. Прогрессирование заболевания фиксировали при ухудшении течения гемобластоза (увеличении более чем на 50% размеров лимфоузлов и селезенки, нарастании лейкоцитоза и лимфоцитоза, а также усугублении тяжести анемии и тромбоцитопении).

Нозокомиальную пневмонию (НП) диагностировали при ее возникновении через 48 часов и более после госпитализации при отсутствии признаков заболевания на момент поступления. Раннюю НП (РНП) определяли при развитии в первые пять суток госпитализации, позднюю (ПНП) – после пятого дня [10].

В соответствии с классификацией Н.П. Домнико-

вой, Л.Д. Сидоровой и Г.И. Непомнящих (2003) [11], выделяли типичный, скрытый и малосимптомный варианты течения пневмонии. Данная классификация основана на стратегии реагирования организма на инфекцию, и объясняет особенности атипичного течения бактериальной пневмонии у больных гемобластозами. Во всех случаях диагноз бактериальной пневмонии был подтвержден традиционным рентгенологическим исследованием или при помощи компьютерной томографии (КТ), во всех случаях старались выделить возбудителя пневмонии из мокроты, бронхиальных смывов или бронхоальвеолярного лаважа.

Пациенты, перенесшие пневмонию, ассоциированную с новой коронавирусной инфекцией (НКИ), были разделены на две подгруппы. Десять человек получавших иммунохимиотерапию составили подгруппу А (семь первичных и три с рецидивами). Пациентам подгруппы А для лечения применялись: протоколы FCR – 4, протоколы RB – 3, венетоклак в комбинации с ритуксимабом – 1, обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом – 2. В подгруппу Б были включены семь пациентов с рецидивирующим течением ХЛЛ, получавших монотерапию ИТКБ (ибрутиниб в дозе 420 мг/сутки – 5, акалбрутиниб 200 мг/сутки – 2). При цитогенетическом и молекулярном исследованиях у больных подгруппы Б диагностировали: del17p – у 1 пациента, мутация белка TP53 – у 2 пациентов, немутированный статус IGHV – у 4 пациентов.

Для определения генетического материала SARS-CoV-2 в мазках со слизистой носо- и ротоглотки использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Дополнительно проводилось определение антител классов М и G к SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа (ИФА). Диагноз вирусной пневмонии во всех случаях был подтвержден данными КТ.

Содержание сывороточных Ig A, M, G определяли методами ИФА и иммунотурбидиметрии.

Шкала оценки функционального состояния и качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) использовалась для характеристики функционального статуса больных ХЛЛ [12]. Кумулятивная шкала рейтинга заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale – CIRС) использовалась для оценки степени коморбидного статуса пациента [13].

Работа была одобрена этической комиссией ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России (протокол №1 от 29 января 2025 г.).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы STATISTICA 10.0 (США). Количественные показатели представлены в виде абсолютных значений и частот (%), либо как $M \pm m$ (среднее арифметическое \pm стандартная ошибка среднего). Сравнение групп для количественных переменных проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Качественные признаки оценивали с помо-

щью критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Бактериальные пневмонии и пневмонии, ассоциированные с SARS-CoV-2, являлись наиболее частыми интеркуррентными инфекциями у больных ХЛЛ при проведении программного лечения. Анализ всего периода исследования (2012–2023 гг.) показал, что самым распространенным и тяжелым осложнением данного гемобластоза были бактериальные пневмонии – 79 случаев (31,7%) от всех инфекционных эпизодов, зарегистрированных у больных ХЛЛ. В 2020–2023 гг. в структуре инфекционных осложнений ХЛЛ вирусные пневмонии заняли второе место – 17 случаев (20,7%). Бактериальные и вирусные пневмонии являлись наиболее серьезными интеркуррентными инфекциями при ХЛЛ, часто приводящими к летальному исходу (34% и 47% соответственно).

Следует отметить, что на протяжении исследования у 68 пациентов с ХЛЛ было зарегистрировано 79 случаев бактериальных пневмоний, из них 60 пациентов перенесли воспаление легких однократно, 5 – двукратно и 3 – трехкратно. Среди данной когорты пациентов было 38 мужчин и 30 женщин.

В ходе анализа результатов программной терапии у пациентов третьей группы было зафиксировано статистически значимое снижение частоты возникновения бактериальных пневмоний по сравнению с двумя другими группами. В период с 2020 по 2023 годы наблюдение за 160 пациентами с диагнозом ХЛЛ выявило 18 эпизодов бактериальной пневмонии, что соответствует 11%. В первой группе (153 пациента) было зарегистрировано 32 случая заболевания (21%, $p = 0,030$), а во второй группе (139 пациентов) – 29 случаев (21%, $p = 0,035$). В первую очередь это можно объяснить внедрением в клиническую практику после 2020 г. обладающих иммуномодулирующими свойствами ИТКБ, лечение которыми проводилось в амбулаторных условиях, что позволило избежать присоединения внутрибольничной инфекции. Также важными факторами снижения заболеваемости бактериальными пневмониями являлись активно используемые в 2020–2023 гг. профилактические мероприятия, а именно, введение ВВИГ и вакцинация от пневмококковой инфекции.

Связь заболеваемости бактериальными пневмониями пациентов с ХЛЛ с рядом параметров, характерных для гемобластоза, а также с коморбидным состоянием и возрастом самого пациента представлена в таблице 1. Среди пациентов в стадии С (по J. Binet et al., 1981) было отмечено большее число случаев осложнений пневмониями по сравнению с пациентами в стадии В ($p < 0,001$). Заболеваемость бактериальными пневмониями достоверно чаще отмечалась у лиц со сниженным функциональным статусом по шкале ECOG (при увеличении баллов до 3–4). Пневмонии с

более высокой частотой регистрировали у пациентов с рецидивирующим течением ХЛЛ ($p < 0,001$) и уровнем Ig G < 5 г/л ($p = 0,002$). Таким образом, заболеваемость бактериальными пневмониями увеличивалась в процессе опухолевой прогрессии, достигая максимума на ее поздних этапах. Чаще бактериальные пневмонии диагностировались у пациентов с коморбидным состоянием 3–4 степени соответственно шкале CIRS по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ($p < 0,001$). Не было отмечено связи заболеваемости пневмониями с коморбидностью по другим заболеваниям и возрастом пациента (табл. 1).

Бактериальная пневмония присоединялась у пациентов, проходивших программную терапию ХЛЛ, всегда в условиях круглосуточного стационара: РНП были диагностированы в 7 случаях, ПНП – в 72. Чаще бактериальную пневмонию диагностировали у больных получавших иммунохимиотерапию: протоколы FCR и RB (табл. 1). ИТКБ в амбулаторных условиях получали 30 пациентов (24 человек – ибрутиниб, 6 – акалабрутиниб), ни у кого не было зарегистрировано присоединение бактериальной пневмонии. Кроме того, что ИТКБ применялись в амбулаторных условиях, и при этом исключался контакт с внутрибольничной инфекцией, важным фактором является также иммуномодулирующее действие ИТКБ, способствующее восстановлению иммунитета через 12 месяцев терапии [14].

В таблице 2 представлены данные о локализации воспалительного процесса в легких. В 45% случаев имело место двустороннее поражение органов.

Данные по результатам верификации возбудителей бактериальной пневмонии у больных ХЛЛ представлены в таблице 3. Количество выявленной грамположительной флоры (63,5%) в качестве патогена НП преобладало над количеством грамотрицательной (36,5%), чаще регистрировали ассоциации микроорганизмов. В 26,5% случаев возбудителя пневмонии установить не удалось.

Клинические особенности бактериальных пневмоний у больных ХЛЛ представлены в таблице 4. В зависимости от варианта течения воспалительного процесса были проанализированы 79 эпизодов бактериальной НП [11]. Типичный вариант был зарегистрирован в 40 случаях (51%), скрытый вариант – в 22 (28%), малосимптомный – в 17 (21%) случаях.

Для типичного варианта течения ($n = 40$) пневмонии были характерны кашель с отделением слизистогнойной или гнойной мокроты, фебрильная лихорадка, аускультативные признаки патологической работы органов (жесткое или ослабленное дыхание, влажные хрипы), тахипноэ (частота дыхательных движений (ЧДД) > 20 в минуту), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Воспалительный инфильтрат в легких отчетливо визуализировался как при стандартной рентгенографии, так и при КТ (рис. 1, 2).

Таблица 1

Характеристика больных ХЛЛ, перенесших бактериальную пневмонию

Показатель		Всего, n = 452	Пациенты с ХЛЛ, перенесшие бактериальную пневмонию, n = 79	
			абсолютные значения	%
Возраст, лет	40–49	28	3	11
	50–59	85	18	21
	60–69	188	33	17.5
	70–79	119	23	19
	80 и более	32	2	6
Стадия по классификации J. Binet et al.	B	264	25	9
	C	188	54; $p_1 < 0,001$	29
Статус по шкале ECOG	1	71	3	4
	2	187	16	9
	3	120	26; $p_2 = 0,003$; $p_3 = 0,002$	22
	4	74	34; $p_4 < 0,001$; $p_5 < 0,001$; $p_6 < 0,001$	46
Стадия течения онкологического процесса	впервые выявленный	265	14	5
	рецидив 1	138	27; $p_7 < 0,001$	20
	рецидив 2 и более	49	38; $p_8 < 0,001$; $p_9 < 0,001$	78
Уровень Ig G	>5 г/л	244	29	12
	<5 г/л	208	50; $p_{10} = 0.002$	24
Проводимая терапия	с моноклональными антителами	364	75	44
	монотерапия ИТКБ	30	-	-
	монотерапия венетоклакс	19	-	-
	другая	39	4	25
Коморбидность по заболеваниям систем:	сердечно-сосудистой	80	45	56
	бронхолегочной (ХОБЛ)	53	34; $p_{11} < 0,001$	72
	пищеварительной	25	10	40
	мочевыделительной	24	10	42
	эндокринной	40	20	50

Примечание: проценты отражают распространенность данного показателя в группе пациентов; p – достоверность различий по критерию χ^2 -квадрат с поправкой Йейтса между пациентами: p_1 – в стадии B и C по классификации J. Binet et al.; между показателями статуса по шкале ECOG: p_2 – между 3 и 1, p_3 – 3 и 2, p_4 – 4 и 1, p_5 – 4 и 2, p_6 – 4 и 3; p_7 – с впервые диагностированным ХЛЛ и с первым рецидивом; p_8 – с впервые выявленным ХЛЛ и вторым/последующими рецидивами; p_9 – с первым и последующими рецидивами; p_{10} – с содержанием IgG выше и ниже 5 г/л; p_{11} – с сопутствующей ХОБЛ и без; между другими показателями достоверных различий не было выявлено.

Таблица 2

Локализация пневмоний у больных ХЛЛ

Локализация	Количество больных	Процент от общего числа
Левое легкое	20	25
Верхняя доля	1	1,2
Нижняя доля	19	23,8
Правое легкое	24	30
Верхняя доля справа	1	1,3
Средняя доля справа	3	3,7
Нижняя доля справа	20	25
Двусторонняя	35	45

Таблица 3

Возбудители нозокомиальной пневмонии у больных ХЛЛ

Возбудитель	Всего (n = 82)	Моноинфекции (n = 40)	Ассоциации (n = 42)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	28	20	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	3	7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	10	6
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7	-	7
<i>Escherichia coli</i>	11	5	6
<i>Streptococcus oralis</i>	3	-	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	-	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2	-
<i>Streptococcus piogenic</i>	3	-	3
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	1	-	1
Этиология не установлена		21	

Атипичное течение бактериальной пневмонии было зарегистрировано у 39 пациентов (49%). Малосимптомный вариант (n = 17; 21% от всех бактериальных пневмоний, все случаи ПНП) характеризовался крайне скудной локальной симптоматикой и тяжелыми внелегочными проявлениями. Кашель отсутствовал или был непродуктивным. Ослабленное дыхание выслушивалось у 9 пациентов, хрипы — только у 7. На обзорных рентгенограммах признаки инфильтрации отсутствовали. Доминировали явления тяжелой интоксикации и дыхательной недостаточности. Лихорадка более 38°C при отсутствии классической аускультативной картины отмечалась в 9 случаях, субфебрилитет — в 5, нормальная температура тела — в 3. Характерным было повышение уровней креатинина, мочевины, трансаминаз, билирубина. У 7 пациентов (41%) дебют мало-

симптомного варианта НП проявлялся инфекционно-токсическим шоком. Верификация пневмонии у большинства таких больных стала возможной только при проведении КТ, позволяющей визуализировать мелкие инфильтраты, которые не определяются при традиционной рентгенографии (рис. 3).

Патогенез малосимптомного варианта, на наш взгляд, основан на глубоком дисбалансе иммунной системы, прежде всего гранулоцитопении. При тяжелой нейтропении в легочной ткани не формируется четкий воспалительный фокус, обуславливающий типичную клиническую и рентгенологическую картину, что определяет минимальные проявления и требует применения КТ для диагностики. Дополнительным фактором, снижающим реактивность организма, служит терапия моноклональными антителами и глюкокортикоидами.

Таблица 4

Клинические проявления бактериальной пневмонии у больных ХЛЛ в зависимости от варианта течения

Клинические симптомы пневмонии	Вариант течения бактериальной пневмонии					
	Типичный n = 40		Скрытый n = 22		Малосимптомный n = 17	
	абс. число	% от группы	абс. число	% от группы	абс. число	% от группы
Кашель:						
- есть	40	100%	11	50%	7	41%
- нет	-	-	11	50%	10	59%
Характер мокроты:						
- нет	-	-	5	23	10	59
- слизистая	10	25	5	23	7	41
- слизисто-гнойная	22	55	5	23	-	-
- гнойная	8	20	2	8	-	-
- кровянистая	-	-	5	23	-	-
Особенности дыхания:						
- жесткое	15	35	8	36	-	-
- ослабленное	15	35	8	36	9	53
- везикулярное	-	-	-	-	8	47
- жесткое/ослаб.	10	30	6	28	-	-
Хрипы:						
- сухие	-	-	5	23	3	17,5
- влажные	24	60	5	23	4	23,5
-сухие/влажные	16	40	5	23	-	-
- нет	-	-	7	31	10	59
Повышение температуры тела:						
- нет	-	-	-	-	3	17
- менее 38°	-	-	-	-	5	30
- более 38°	40	100	22	100	9	53
Частота дыхательных движений:						
- 20 в минуту	-	-	-	-	7	41
- более 20 в минуту	40	100	22	100	10	59
Гипотония						
- да	8	20	10	50	10	59
- нет	32	80	10	50	7	41
Боль при дыхании в грудной клетке						
- да	40	100	7	32	-	-
- нет	-	-	15	68	17	100
Эксудативный плеврит воспалительной этиологии						
- нет	25	62,5	11	50	17	100
- менее 500 мл	10	25	6	27	-	-
- более 500 мл	5	12,5	5	23	-	-

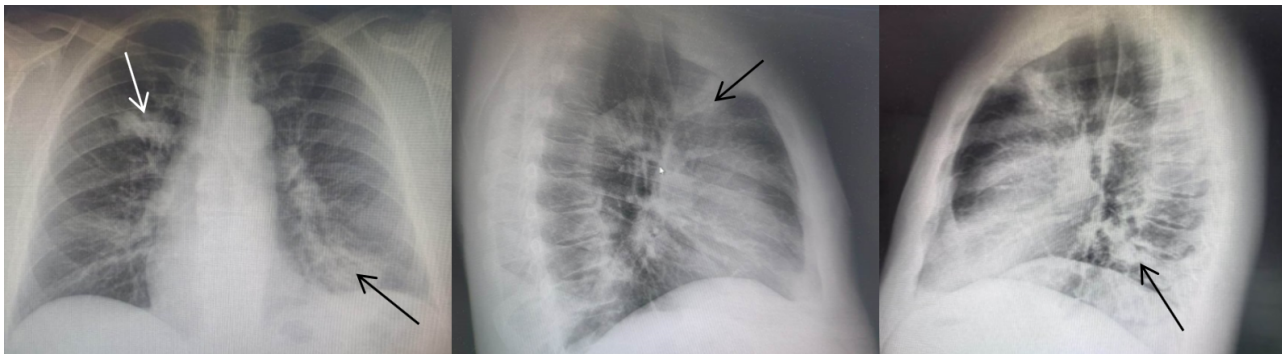


Рис. 1. Бактериальная пневмония с типичным течением у больного ХЛЛ при стандартном рентгенологическом исследовании. Участки затемнения легочной ткани неправильной формы с нечеткими контурами воспалительного генеза в верхней доле правого легкого и нижней доле левого легкого (показаны стрелками).

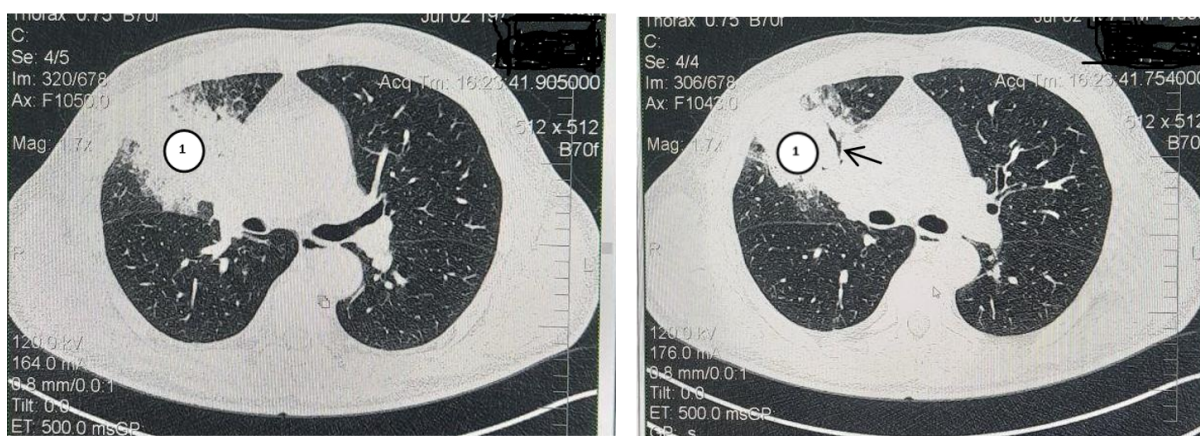


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки больного ХЛЛ с типичным вариантом течения пневмонии. Участки консолидации легочной паренхимы средней доли правого легкого воспалительного генеза, неправильной формы, с неровными контурами (обозначено цифрой 1), с наличием симптома «видимых бронхов» (показано стрелкой).

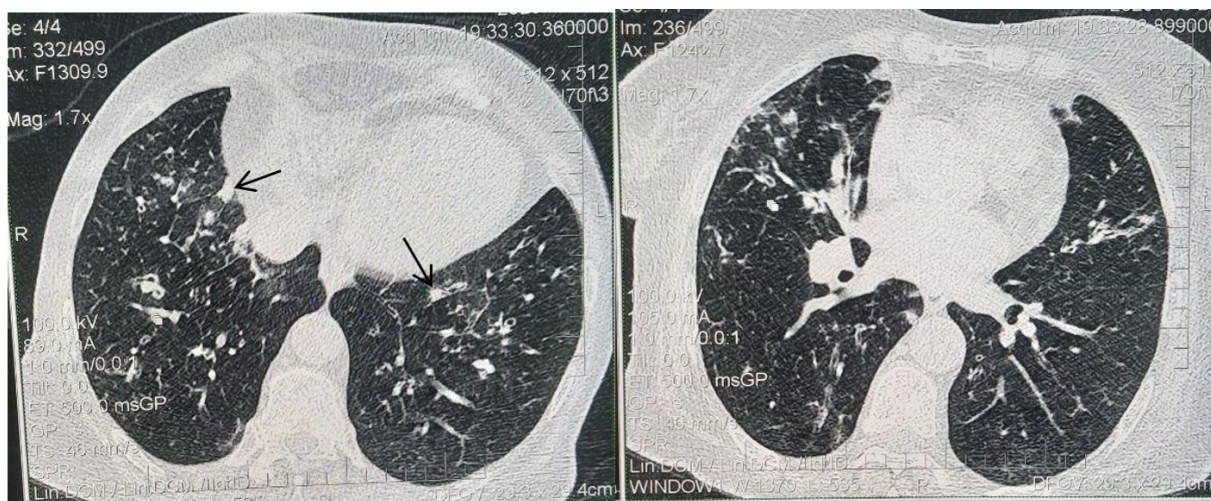


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки больного ХЛЛ с малосимптомным вариантом течения пневмонии. Сплошные очаговые структуры в базальных отделах обоих легких воспалительного характера (показаны стрелками).

Скрытый вариант НП ($n = 22$; 28%) был характерен для пациентов с поздними стадиями гемобластоза, резистентным и рецидивирующим течением. На начальном этапе пневмонии клиническая симптоматика ХЛЛ и/или сопутствующей патологии нивелировала («скрывала») проявления инфекционного процесса в легких. У большинства больных отмечались генерализованная лимфаденопатия со значительным увеличением узлов ($n = 20$), кахексия и анорексия ($n = 20$), лихорадка, связанная с прогрессией гемобластоза ($n = 11$), спленоме-

галия с компрессионным синдромом ($n = 10$), одышка на фоне анемии ($n = 10$), специфический лимфопролиферативный плеврит ($n = 5$) (рис. 4), тяжелый геморрагический синдром ($n = 4$). Данные проявления существовали задолго до развития пневмонии, что затрудняло выявление заболевания в его дебюте. Симптомы ХОБЛ (кашель, жесткое или ослабленное дыхание, сухие хрипы) также создавали трудности при интерпретации аускультативной картины в первые сутки.

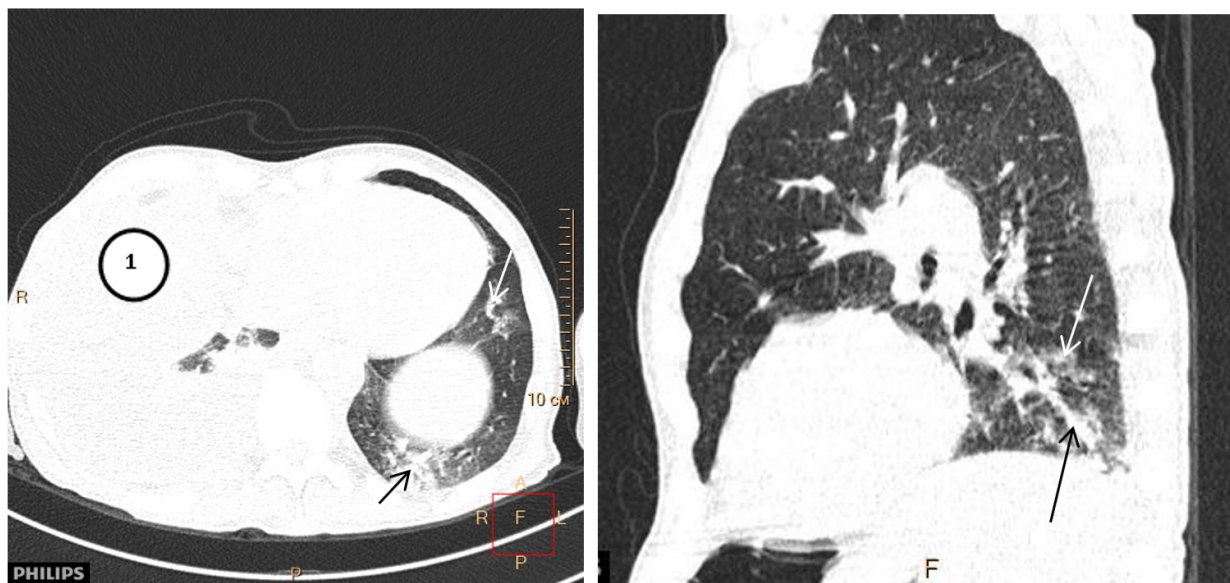


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки. Пациент с ХЛЛ, осложненным лейкоцитарной инфильтрацией плевры, специфическим лимфопролиферативным плевритом и бактериальной пневмонией. Правосторонний гидроторакс, с признаками компрессии прилежащей легочной ткани (обозначено цифрой 1). Очаговые структуры воспалительного генеза в базальных отделах левого легкого, сливного характера (показаны стрелками).

В таблице 5 представлены изменения в клиническом и биохимическом анализах крови у больных ХЛЛ при осложнении бактериальной пневмонией.

Лечение бактериальных пневмоний у больных ХЛЛ проводили в соответствии с клиническими рекомендациями по терапии инфекций у онкогематологических больных [3, 5]. Всего за период 2012–2023 гг. бактериальная пневмония явилась непосредственной причиной смерти у 34 человек (43%). Преимущественно это были пациенты в терминальной стадии ХЛЛ со скрытым ($n = 15$ – 68% от общего количества больных со скрытым течением НП) и малосимптомным ($n = 10$ – 58%) течением пневмонии.

Характеристика основных симптомов НП у больных ХЛЛ с благоприятным исходом бактериальной пневмонии, представлена в таблице 6. У больных с малосимптомным вариантом течения пневмонии отмечалось затяжное течение лихорадки, тахикардии, рентгенологических изменений в сравнении с аналогичными проявлениями у больных с типичным вариантом НП. У пациентов со скрытым вариантом течения бактериальной пневмонии кроме вышеупомянутых показателей было констатировано более длительное раз-

решение кашля, одышки, продолжительности хрипов.

Лейкоцитоз, абсолютный лимфоцитоз, нейтропения являются характерными особенностями ХЛЛ, поэтому данные лабораторные показатели не учитывали при оценке тяжести и динамики пневмонии. Проявлениями терминальной стадии гемобластоза могут быть лихорадка, тахикардия, гипотония, одышка. В таких ситуациях проводилось сопоставление их динамики с особенностями регрессии воспалительного инфильтрата в легких при КТ-исследовании. Случаи разрешения инфильтрата на КТ-снимках с одновременным снижением СОЭ, нормализацией ЧСС и артериального давления расценивали как клинические проявления, обусловленные пневмонией. Сохранение данных симптомов при разрешении инфильтрата трактовали как проявления ХЛЛ.

В 2020–2023 гг. у 17 больных ХЛЛ (9 мужчин, 8 женщин) на фоне проведения программной терапии было диагностировано 17 случаев вирусной пневмонии, ассоциированной с НКИ. Клиническая характеристика данных пациентов представлена в таблице 7. Статистически значимых различий между подгруппами А и Б не было выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 5

**Изменения в клиническом и биохимическом анализах крови у больных ХЛЛ при присоединении
бактериальной пневмонии (n = 79)**

Показатель	Варианты течения пневмонии					
	Типичный, n = 40		Скрытый, n = 22		Малосимптомный, n = 17	
	абс. число	% от группы	абс. число	% от группы	абс. число	% от группы
Количество лейкоцитов:						
- менее $1 \times 10^9/\text{л}$	-	-	-	-	7	41
- менее $10 \times 10^9/\text{л}$	20	50	12	50	8	47
- более $10 \times 10^9/\text{л}$	20	50	10	45	2	11
Количество тромбоцитов:						
- менее $20 \times 10^9/\text{л}$	-	-	4	19	-	-
- менее $50 \times 10^9/\text{л}$	5	12,5	6	27	5	30
- менее $100 \times 10^9/\text{л}$	15	37,5	6	27	6	35
- более $100 \times 10^9/\text{л}$	20	50	6	27	6	35
Уровень гемоглобина:						
- менее 50 г/л	-	-	4	18	2	12
- менее 100 г/л	30	75	14	64	7	41
- более 100 г/л	10	25	4	18	8	47
Уровень креатинина (мкм/л):						
- 200 и более	10	25	10	45,5	7	41
- 100 – 200	10	25	10	45,5	6	35
- менее 100	20	50	2	9	4	24
Уровень билирубина (мкмоль/л):						
- в норме	30	75	6	27	4	24
- повышен	10	25	16	73	13	76
Уровень трансаминазы (Ед/л):						
- в норме	20	50	4	18	5	30
- повышение	20	50	18	82	12	70

Таблица 6

**Клиническо-рентгенологическая картина у больных ХЛЛ с различными вариантами течения
бактериальной пневмонии**

Клинические симптомы пневмонии	Вариант течения пневмонии		
	Типичный (n = 31)	Малосимптомный (n = 7)	Скрытый (n = 7)
Одышка	$6,2 \pm 1,5$	$7,8 \pm 2,0; p_1 > 0,05$	$14 \pm 2,3; p_2 < 0,01; p_3 < 0,05$
Кашель	$9,8 \pm 1,2$	$9,3 \pm 1,3; p_1 > 0,05$	$23,8 \pm 2,6; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$
Выделение мокроты	$7,4 \pm 1,8$	$8,1 \pm 1,3; p_1 > 0,05$	$12,8 \pm 1,9; p_2 > 0,05; p_3 > 0,05$
Боли при дыхании	$6,6 \pm 0,4$	$7,3 \pm 1,3; p_1 > 0,05$	$11,8 \pm 3,3; p_2 > 0,05; p_3 > 0,05$
Хрипы	$8,5 \pm 1,2$	$8,6 \pm 1,0; p_1 > 0,05$	$15,8 \pm 2,5; p_2 < 0,05; p_3 < 0,05$
Повышение температуры тела	$6,0 \pm 0,5$	$14,8 \pm 2,5; p_1 < 0,001$	$19,0 \pm 3,0; p_2 < 0,001; p_3 > 0,05$
Цианоз	$6,0 \pm 1,0$	$9,8 \pm 2,1; p_1 > 0,05$	$11,5 \pm 2,2; p_2 > 0,05; p_3 > 0,05$
Тахикардия	$8,0 \pm 1,2$	$14,5 \pm 2,5; p_1 < 0,05$	$18,5 \pm 2,5; p_2 < 0,001; p_3 > 0,05$
Гипотония	$3,5 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,5; p_1 > 0,05$	$6,0 \pm 1,0; p_2 > 0,05; p_3 > 0,05$
Рентгенологическая динамика	$13,6 \pm 1,2$	$20,5 \pm 3,0; p_1 < 0,05$	$22,0 \pm 4,0; p_1 < 0,05; p_3 > 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий между показателями пациентов с типичным и малосимптомным течением пневмонии, p_2 – между типичным и скрытым, p_3 – между малосимптомным и скрытым вариантами.

Таблица 7

Клиническая характеристика больных ХЛЛ при осложнении вирусной пневмонией

Показатель	Больные ХЛЛ			
	подгруппа А (n = 10)		подгруппа Б (n = 7)	
	абс. число	%	абс. число	%
Стадирование по J. Binet et al. (1981)				
А	-	-	-	-
В	6	60	4	57
С	4	40	3	43
Возраст (лет)				
40–49	1	10	1	16
50–59	2	20	2	28
60–69	3	30	2	28
70–79	3	30	2	28
80 и более	1	10	-	-
Пол				
мужской	5	50	4	57
женский	5	50	3	43

В период инфицирования SARS-CoV-2 в подгруппе А 7 пациентам с рецидивирующим течением гемобластоза проводили программы FCR и RB в качестве первой линии терапии, для 3 больных использовали другие протоколы иммунохимиотерапии. При этом для 4 пациентов с ХЛЛ удалось достичь полной и для 3 – частичной ремиссии. Отсутствие эффекта от проводимой терапии было констатировано у 2 пациентов, у 1 – прогрессия заболевания. У всех 7 пациентов в под-

группе Б был диагностирован рецидив ХЛЛ: первый – в четырех, второй – в трех случаях. На момент диагностики вирусной пневмонии 1 пациент принимал ИТКБ менее года, 3 – от одного до двух лет, и 3 – более двух лет. На момент инфицирования SARS-CoV-2 у 4 человек была достигнута полная ремиссия заболевания, и у 3 – частичная. Статус функционального состояния таких пациентов по шкале ECOG представлен в таблице 8.

Таблица 8

Оценка функционального состояния и качества жизни пациентов с ХЛЛ по шкале ECOG до начала терапии гемобластоза и на момент присоединения пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией

Статус ECOG	подгруппа А (n = 10)				подгруппа Б (n = 7)			
	До начала терапии ХЛЛ		На фоне терапии ХЛЛ, на момент присоединения пневмонии		До начала терапии ХЛЛ		На фоне терапии ХЛЛ, на момент присоединения пневмонии	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
0	-	-	4	40	-	-	4	57
1	2	20	3	30	3	43	3	43
2	3	30	1	10	4	57	-	-
3	3	30	1	10	-	-	-	-
4	2	20	1	10	-	-	-	-

В таблице 9 представлены изменения в клиническом и биохимическом анализах крови у больных ХЛЛ при осложнении вирусной пневмонией.

В дебюте во всех случаях имела место клиника острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ): сухой

кашель, повышение температуры тела более 38°C, заложенность носа, интоксикация, слабость, головная боль, миалгия (табл. 10). Отсутствие вкусовых и обонятельных ощущений отмечали десять пациентов. В дальнейшем явления интоксикации нарастали, присо-

единялась одышка, дыхательная недостаточность (ДН). Аускультативные данные в легких были очень скудными. У большинства пациентов регистрировали клиническую картину тяжелой дыхательной недостаточности, но при традиционном рентгенологическом исследовании поражение интерстициальной ткани легких визуализировалось плохо. Информативным методом диагностики вирусной пневмонии была компьютерная томография, с ее помощью изменения в легких были зарегистрированы у всех пациентов. В большинстве случаев при КТ имели место изменения легочной ткани по типу «матового стекла» (рис. 5).

В период пандемии (2020–2023 гг.) иммунохимиотерапия проводилась 50 пациентам с ХЛЛ, среди которых пневмония, ассоциированная с НКИ, развилась у 10 (20%) человек. В когорте из 30 пациентов, получавших ИТКБ, данное осложнение было зарегистрировано у 7 (23%) ($p = 0,06$). Частота тяжелого течения

пневмонии в подгруппах А и Б составила 80% и 71% соответственно ($p = 0,0052$). Анализ степени поражения легких по данным КТ (табл. 11) выявил существенные различия: в подгруппе А двустороннее поражение отмечалось у 9 больных (90%), причем у 8 (80%) оно носило тотальный характер (степень тяжести КТ-4). В подгруппе Б двустороннее поражение выявлялось у 4 пациентов (57%), изменения соответствовали КТ 1–3 степени тяжести, тотального поражения легких (КТ-4) не было зафиксировано. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) потребовалась 8 пациентам (80%) подгруппы А, несмотря на это все эти случаи завершились летально. В подгруппе Б неблагоприятных исходов не было зарегистрировано. Более оптимистичный прогноз у пациентов, получающих ИТКБ, вероятно, был связан с иммуномодулирующим действием этих препаратов, в то время как терапия моноклональными антителами усугубляла состояние иммунодефицита.

Таблица 9

Изменения в клиническом и биохимическом анализах крови у больных ХЛЛ при присоединении новой коронавирусной инфекции

Показатель	подгруппа А (n = 10)		подгруппа Б (n = 7)	
	абс. число	%	абс. число	%
Повышение Д-димера (нг/мл)	до 1000	1	1	14
	более 1000	2	3	43
	более 2000	7	3	43
С-реактивный белок (мг/л)	менее 100	7	4	57
	более 100	3	3	43
Ферритин (мкг/л)	более 300	2	4	57
	более 500	8	3	43
Повышение билирубина (мкмоль/л)	8	80	2	29
Повышение креатинина (мкм/л)	8	80	2	29

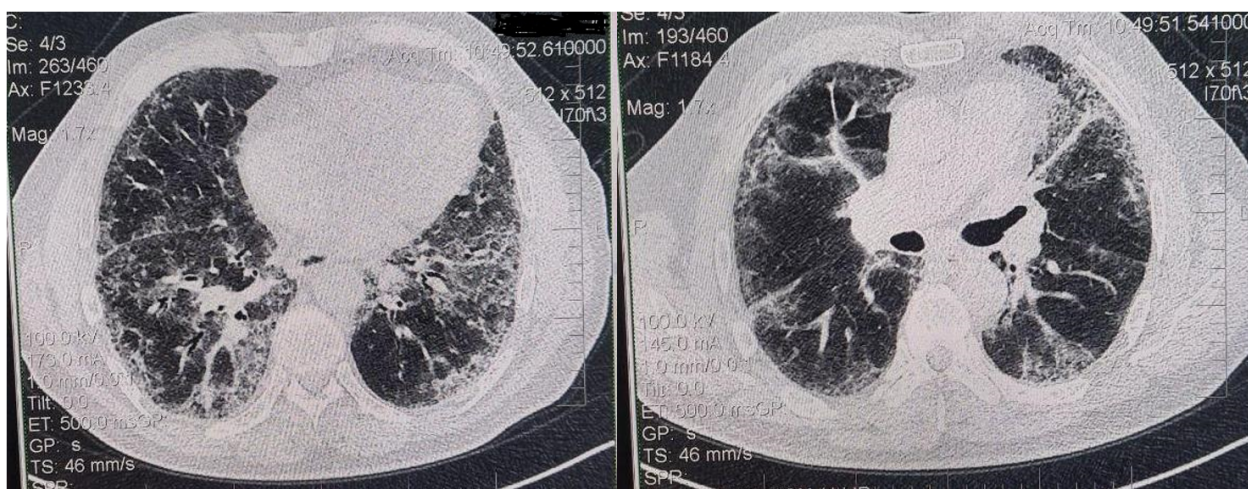


Рис. 5. Компьютерная томография органов грудной клетки. Пневмония, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией у больного ХЛЛ. В кортикальных отделах обоих легких множественные участки уплотнения по типу «матового стекла».

Таблица 10

Клинические симптомы пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией у больных ХЛЛ

Клинические симптомы пневмонии	подгруппа А (n = 10)		подгруппа Б (n = 7)	
	абс. число	%	абс. число	%
Лихорадка	10	100	7	100
Слабость	10	100	7	100
Миалгии	7	70	3	43
Заложенность носа	8	80	5	71
Потеря обоняния и / или вкуса	6	60	4	57
Головная боль	8	80	4	57
Дыхание:				
жесткое	3	30	1	14
ослабленное	2	20	2	29
везикулярное	5	50	4	57
Кашель	10	100	7	100
Выделение мокроты	5	50	3	43
слизистая	1	10	1	14
серозно-гнойная	3	30	2	29
ржавая	1	10	-	-
Одышка	10	100	7	100
Хрипы	3	30	3	43
Гипотония	5	50	3	43
Тахикардия	10	100	7	100
Цианоз	7	70	5	71
Искусственная вентиляция легких	8	80	-	-

Таблица 11

Рентгенологические проявления пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией у больных ХЛЛ

Проявление	подгруппа А (n = 10)		подгруппа Б (n = 7)	
	абс. число	%	абс. число	%
КТ1 (поражение менее четверти легких)	-	-	1	14
КТ 2 (поражение от 25 до 50%)	1	10	2	29
КТ 3 (поражение от 50 до 75%)	1	10	4	57
КТ 3 (поражение более 75%)	8	80	-	-

Таким образом, пневмонии, ассоциированные с НКИ, диагностировали с одинаковой частотой в обеих подгруппах пациентов, получавших разное лечение. В тоже время вирусные пневмонии у пациентов, применяющих ИТКБ (подгруппа Б), протекали менее тяжело, летальных исходов зафиксировано не было. У пациентов, которым проводилась иммунохимиотерапия (подгруппа А), летальный исход при присоединении вирусной пневмонии был зарегистрирован в большинстве случаев.

Выводы

1. В структуре интеркуррентных инфекций у больных ХЛЛ, получающих программную терапию, доминируют поражения бронхолегочной системы, представленные бактериальными и вирусными пневмониями.

2. Развитие бактериальной пневмонии ассоциировано с поздними стадиями опухолевой прогрессии ХЛЛ, рецидивирующим течением заболевания, снижением функционального статуса (по шкале ECOG 3–4), гипогаммаглобулинемией (IgG <5 г/л) и наличием со-

путствующей ХОБЛ.

3. Выявлена высокая частота атипичных форм бактериальной пневмонии: малосимптомный вариант (21%) с минимальными локальными признаками и тяжелыми внелегочными проявлениями, а также скрытый вариант (28%), при котором симптоматика гемобластоза нивелирует проявления инфекции. Летальность при этих вариантах превышает таковую при типичном течении.

4. В 2020–2023 гг. отмечено статистически значимое снижение заболеваемости бактериальными пневмониями по сравнению с предшествующими периодами.

5. У больных ХЛЛ, инфицированных SARS-CoV-2, применение ИТКБ ассоциировано с более легким тече-

нием вирусной пневмонии и отсутствием летальности по сравнению с пациентами, получавшими иммунохимиотерапию, что может быть обусловлено иммуномодулирующими свойствами данной группы препаратов.

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. Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Ньюдиамед, 2003. Т.2. С.40–184. EDN: VAQLHJ.
2. Гематология / под ред. О.А. Рукавицына. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 784 с. ISBN 978-5-9704-5270-7.
3. Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение / под ред. Е.А. Никитина, В.В. Птушкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 480 с. ISBN: 978-5-9704-7597-3.
4. Пискунова И.С., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Кохно А.В., Звонков Е.Е. Диагностика и лечение хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. Е.Н. Паровичниковой. М.: НМИЦГ, ИД «Практика», 2024. С.203–247.
5. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-khronicheskii-limfotsitarnyi-leikozlimfoma-iz-malykh/>
6. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Леншин А.В., Гаврилова Н.Н., Рабинович Б.А. Морфофункциональное состояние бронхолегочной системы у больных хроническим лимфолейкозом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2004. Вып.17. С.96–101. EDN: HRSGIN.
7. Кочнева О.Л., Барях Е.А., Мисюрина Е.Н., Желнова Е.И., Яцков К.В., Чуднова Т.С., Поляков Ю.Ю., Макешова А.Б., Мингалеев М.А., Иванова Д.Д., Шимановская Л.Т., Зотина Е.Н., Толстых Т.Н., Гришина Е.Ю., Гаглоева Д.Э., Якимец В.Н., Конева А.И., Каримова Е.А. Хронический лимфолейкоз в сочетании с COVID-19: особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза // Онкогематология. 2023. №18(5). С.64–73. [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-64-73](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-64-73)
8. Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19 / под ред. И.В. Поддубной. М.: «Эконом-Информ», 2022. 140 с. EDN: LASYOE.
9. Binnet J.L., Auqer A., Dighiero G.H., Chastang S., Piguat H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M.J., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis // Cancer. 1981. Vol.48, Iss.1. P.198–206. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810701\)48:13.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810701)48:13.0.co;2-v)
10. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / под ред. Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 176 с. ISBN: 978-5-9986-0284-9. EDN: YXLWCA.
11. Домникова Н.П., Сидорова Л.Д., Непомнящих Г.И. Внутрибольничные пневмонии: патоморфогенез, особенности клиники и терапии, критерии прогноза. М.: РАМН, 2003. 287 с. EDN: QLFIOF.
12. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol.5, Iss.6. P.649–655.
13. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale // J. Am. Geriatr. Soc. 1968. Vol.16, №5. P.622–626. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x>
14. Thibaud S., Tremblay D., Bhalla S., Zimmerman B., Sigel K., Gabilove J. Protective role of Bruton tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19 // Br. J. Haematol. 2020. Vol. 190, №2. P.e73–e76. <https://doi.org/10.1111/bjh.16863>

REFERENCES

1. Vorob'yev A.I., editor. [Guidelines for Hematology (Vol. 2)]. Moscow: N'yudiamed; 2003:40–184 (in Russian).
2. Rukavitsyn O.A., editor. [Hematology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-5270-7.

3. Nikitina E.A., Ptushkina V.V., editors. [Chronic lymphocytic leukemia. Modern diagnosis and treatment]. Moscow: GEOTAR-Media; 2023 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-7597-3.
4. Piskunova I.S., Moiseyeva T.N., Al'-Radi L.S., Kokhno A.V., Zvonkov Ye.E. [Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma. In: Parovichnikova E.N., editor. Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system]. Moscow: NMITSG, ID «Praktika»; 2024 (in Russian).
5. [Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma. Clinical guidelines]. Moscow; 2022 (in Russian). Available at: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-khronicheskii-limfotsitarnyi-leikozlimfoma-iz-malykh>
6. Voitsekovsky V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A.A., Lenshin A.V., Gavrilova N.N., Rabinovich B.A. [The morphofunctional condition of the bronchopulmonary system in the patients with chronic lymphatic leukemia]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2004; 17:96–101 (in Russian).
7. Kochneva O.L., Baryakh E.A., Misyurina E.N., Zhelnova E.I., Yatskov K.V., Chudnova T.S., Polyakov Yu.Yu., Makeshova A.B., Mingalimov M.A., Ivanova D.D., Shimanovskaya L.T., Zotina E.N., Tolstykh T.N., Grishina E.Yu., Gagleeva D.E., Yakimets V.N., Koneva A.I., Karimova E.A. [Chronic lymphocytic leukemia in combination with COVID-19: clinical features and unfavorable prognosis factors]. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023; 18(S):64–73 (in Russian). [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-64-73](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-64-73)
8. Poddubnaya I.V., editor. [Management of oncohematological patients during the COVID-19 pandemic]. Moscow: Ekonom-Inform; 2022 (in Russian).
9. Binnet J.L., Auqer A., Dighiero G.H., Chastang S., Piguët N., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M.J., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48(1):198–206. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810701\)48:13.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810701)48:13.0.co;2-v)
10. Gelfand B.R., editor. [Nosocomial pneumonia in adults: Russian national guidelines]. Moscow: ООО «Izdatel'stvo «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo»; 2016 (in Russian). ISBN: 978-5-9986-0284-9.
11. Domnikova N.P., Sidorova L.D., Nepomnyashchikh G.I. [Nosocomial pneumonia: pathomorphogenesis, clinical and therapeutic features, prognostic criteria]. Moscow: RAMN; 2003 (in Russian).
12. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982; 5(6):649–655.
13. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1968; 16(5):622–626. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x>
14. Thibaud S., Tremblay D., Bhalla S., Zimmerman B., Sigel K., Gabilove J. Protective role of Bruton tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19. *Br. J. Haematol.* 2020; 190(2):e73–e76. <https://doi.org/10.1111/bjh.16863>

Информация об авторах:

Наталья Рафаиловна Соловкова, врач гематолог кабинета гематологии и химиотерапии дневного стационара, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница; e-mail: natachasol82@yandex.ru

Наталья Орестовна Сараева, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: saraeva2002@mail.ru

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии имени профессора Ю.С. Ландышева, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Author information:

Natalya R. Solovkova, MD, Haematologist, Day-Hospital Haematology and Chemotherapy Unit, State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the "Mark of the Honor" award; e-mail: natachasol82@yandex.ru

Natalya O. Saraeva, MD, DSc (Med.), Professor of Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Irkutsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: saraeva2002@mail.ru

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course named after Professor Yu.S. Landyshev, Amur State Medical Academy; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Поступила 15.01.2026
Принята к печати 27.03.2026

Received January 15, 2026
Accepted March 27, 2026

УДК 616.248-053.5:616-08-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-37-45

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

А.Е.Полтавченко¹, Г.П.Евсеева¹, Р.С.Телепнёва¹, Е.Н.Супрун^{1,2}, Н.О.Абдулина¹, Е.В.Ракицкая^{1,2},
С.В.Супрун¹, В.К.Козлов¹, О.А.Лебедко¹

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

РЕЗЮМЕ. Введение. Несмотря на значительные успехи в изучении бронхиальной астмы (БА), существует проблема контроля заболевания, одной из возможных причин которой является наличие коморбидных состояний. **Цель.** Изучить частоту распространенности основных сопутствующих заболеваний у детей с бронхиальной астмой (БА), проживающих в Приамурье. **Материалы и методы.** Проведен анализ данных из медицинских карт 315 пациентов с БА, наблюдавшихся в клинике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМид в период 2015–2025 гг., средний возраст $11,15 \pm 0,21$ лет. Из них: мальчиков – 57,8%, девочек – 42,2%. Легкое течение БА диагностировалось у 29,5% пациентов, среднетяжелое течение у 61%, тяжелое течение у 9,5% пациентов. Полный контроль над заболеванием был диагностирован у 31,7% детей, отсутствие контроля – у 68,3%. **Результаты.** Сопутствующие заболевания у детей с БА были выявлены в 97,5% случаев. Наиболее часто у пациентов с БА диагностировались аллергические заболевания – 78,7% (аллергический ринит – 64,1%, атопический дерматит – 14,3%), а также хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (29,5%), включая ГЭРБ (27,3%). Сопутствующая эндокринная патология была выявлена у 23,5% пациентов, из них ожирение – у 18,7%. Анализ расчета индекса коморбидности, показал, что у 22,8% детей было по одному сопутствующему заболеванию, у 29,6% детей – по два и у 45,1% – три и более коморбидных состояний. **Заключение.** Установлена критически высокая распространенность сопутствующей патологии у детей с БА, проживающих в Приамурье, при этом почти у половины пациентов диагностирована мультиморбидность (3 и более заболеваний). Ведущую роль в структуре коморбидных состояний занимают аллергический ринит, патология ЖКТ, в частности ГЭРБ, и ожирение. Полученные знания могут быть использованы для выбора наиболее эффективной тактики ведения пациента с учетом его коморбидных состояний.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, коморбидные состояния.

COMORBID CONDITIONS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

A.E.Poltavchenko¹, G.P.Evseeva¹, R.S.Telepneva¹, E.N.Suprun^{1,2}, N.O.Abdulina¹, E.V.Rakitskaya^{1,2}, S.V.Suprun¹,
V.K.Kozlov¹, O.A.Lebedko¹

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

²Far Eastern State Medical University, 35 Muraveva-Amurskogo Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Despite significant advances in understanding bronchial asthma (BA), disease control remains problematic, with comorbid conditions being one potential contributing factor. **Aim.** To assess the prevalence of

Контактная информация

Галина Петровна Евсеева, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: evceewa@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Galina P. Evseeva, MD, PhD, DSc. (Med.), Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: evceewa@yandex.ru

Для цитирования:

Полтавченко А.Е., Евсеева Г.П., Телепнёва Р.С., Супрун Е.Н., Абдулина Н.О., Ракицкая Е.В., Супрун С.В., Козлов В.К., Лебедко О.А. Сопутствующие заболевания у детей с бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.100. С. 37–45. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-37-45

For citation:

Poltavchenko A.E., Evseeva G.P., Telepneva R.S., Suprun E.N., Abdulina N.O., Rakitskaya E.V., Suprun S.V., Kozlov V.K., Lebedko O.A. Comorbid conditions in children with bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (100):37–45 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-37-45

major comorbid diseases in children with BA residing in the Priamurye. **Materials and methods.** A retrospective analysis was performed using medical records of 315 pediatric BA patients (mean age 11.15 ± 0.21 years) observed at the Khabarovsk Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute for Maternal and Child Health Protection between 2015 and 2025. The cohort included 57.8% boys and 42.2% girls. Disease severity was classified as mild in 29.5%, moderate in 61%, and severe in 9.5% of cases. Full asthma control was achieved in 31.7% of children, while 68.3% had uncontrolled disease. **Results.** Comorbid conditions were identified in 97.5% of BA patients. Allergic diseases were the most prevalent (78.7%), particularly allergic rhinitis (64.1%) and atopic dermatitis (14.3%). Chronic gastrointestinal disorders were present in 29.5% of patients, including gastroesophageal reflux disease (GERD) in 27.3%. Endocrine comorbidities were diagnosed in 23.5% of children, with obesity accounting for 18.7%. Comorbidity index analysis revealed that 22.8% of children had one comorbid condition, 29.6% had two, and 45.1% had three or more comorbidities. **Conclusion.** Critically high prevalence of comorbid pathology was found among children with BA in the Priamurye, with nearly half exhibiting multimorbidity (three or more concurrent conditions). Allergic rhinitis, gastrointestinal disorders – particularly GERD – and obesity were the leading comorbidities. These findings help in choosing the most effective strategy for managing the patient, considering their comorbid conditions.

Key words: bronchial asthma, children, comorbid conditions.

Бронхиальная астма (БА) остается ведущей хронической бронхолегочной патологией и является глобальной мировой проблемой, так как относится к числу заболеваний широко распространенных во всем мире [1, 2]. Несмотря на значительные успехи в ее изучении и совершенствовании методов лечения, существует проблема контроля заболевания, одной из возможных причин которой является наличие сопутствующих диагнозов. Коморбидность – появление или прогрессирование ≥ 2 взаимосвязанных заболеваний – является важнейшей характеристикой БА [3]. Изучению сопутствующих заболеваний у пациентов с астмой уделяется меньше внимания, чем другим хроническим заболеваниям, особенно в детском возрасте, хотя у пациентов с БА достоверно чаще выявлялись сопутствующие хронические заболевания (59% против 18% у обследованных без БА), что оказывает значительное влияние на общее состояние здоровья [4, 5]. В связи с этим стали активно изучаться состояния, которые утяжеляют течение и/или препятствуют формированию контроля астмы [6, 7].

В терапевтической практике у пациентов с БА продемонстрированы зависимость между количеством аллергических мультиморбидностей (аллергический ринит (АР), аллергический конъюнктивит, атопический дерматит (АтД)). Кроме того, общепризнанными респираторными сопутствующими заболеваниями при астме являются дисфункция голосовых связок, обструктивное апноэ во сне, неаллергический ринит, хронический риносинусит с полипами носа или без них, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), аллергический бронхолегочный аспергиллез и грибковая сенсibilизация, бронхоэктазы. К нереспираторным сопутствующим заболеваниям БА относятся гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), ожирение, сахарный диабет, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, заболевания надпочечников, заболевания щитовидной железы, остеопороз, ревматоидный артрит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом и психические расстройства [8, 9]. Иногда они определяются как со-

существующие состояния, а иногда как состояния с причинно-следственной связью, могут иметь или не иметь этиологическую связь с астмой, но их наличие, тем не менее, может вызывать проблемы в лечении астмы [10].

Синдром коморбидности начинает формироваться уже в раннем детском возрасте, а каждое последующее десятилетие жизни добавляет новые болезни. Так, распространенность коморбидности составляет от 69% у больных молодого возраста до 93% среди лиц средних лет и до 98% — у пациентов старшей возрастной группы. При этом число хронических заболеваний варьирует от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 — у стариков [11]. В педиатрии на проблему коморбидности обратили активное внимание относительно недавно, хотя коморбидные заболевания выявляются у детей уже с момента рождения [12]. Наличие сочетаний нескольких заболеваний, каждое из которых может ухудшать состояние больного ребенка, встречается достаточно часто. Вместе с тем особенности медицинской статистики не позволяют судить о количестве подобных больных, поскольку всё определяет основной диагноз, а другая патология не учитывается [13, 14]. При БА в детском и подростковом возрасте сопутствующие нозологии также являются частой причиной неблагоприятных исходов, таких как тяжелое течение заболевания, плохой контроль над ним, частые приступы, снижение качества жизни [15].

Сопутствующие заболевания могут усложнить диагностику и ведение пациентов с БА. Их симптомы могут быть похожи на симптомы, связанные с плохим контролем астмы, что может привести к недостаточному или чрезмерному лечению. Например, ожирение при БА вызывает одышку, подвергая пациентов риску ошибочного диагноза [16], а ГЭРБ ухудшает контроль над БА, увеличивая вероятность её обострений [17]. Распознавание таких сопутствующих заболеваний важно, поскольку они поддаются лечению или модификации, а их надлежащее ведение может улучшить течение астмы, что требует дальнейшего углубленного исследования [11, 18, 19].

Продолжаются поиски моделей коморбидности. Прогрессивно возрастающее число шкал оценок тяжести состояния и прогноза при многих заболеваниях, часто очень сходных, приводит к мысли о целесообразности разработки метода интегральной оценки функционального состояния и прогноза, новой теоретической концепции заболеваний человека [13]. В терапевтической практике давно и с успехом применяются индексы коморбидности для прогнозирования риска осложнений и летального исхода при наличии у больного нескольких заболеваний, а на основе методов статистического анализа установлены достоверные и устойчивые сочетания различных нозологических форм [20]. Несмотря на широкое применение в терапевтической практике, в педиатрии данный показатель используется недостаточно [21]. Знание о сопутствующих заболеваниях может иметь решающее значение для разработки оптимальной схемы лечения для каждого ребенка, страдающего астмой, и в конечном итоге улучшить качество жизни пациентов и их семей.

Цель исследования: изучить частоту распространенности основных сопутствующих заболеваний у детей с бронхиальной астмой (БА), проживающих в Приамурье.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования: одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование. Исследования проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследований» с поправками 2013 г. Родители всех пациентов подписали информированное согласие на участие в исследованиях, одобренных протоколом № 1 от 14.03.2024 локальным комитетом по биомедицинской этике. Проведен анализ данных, полученных из медицинских карт пациентов с диагнозом бронхиальная астма (J45; МКБ-10), наблюдавшихся в клинике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ Омид в период 2015–2025 гг. Критерии включения пациентов в исследование: верифицированный диагноз БА (J45; МКБ-10), возраст от 3 до 18 лет. Критерии невключения: возраст пациентов с БА менее 3 лет, отсутствие информированного согласия. Диагноз «Бронхиальная астма», степень тяжести, контроля над заболеванием устанавливались на основании жалоб, данных анамнеза, клинической картины, лабораторно-инструментального обследования в соответствии с рекомендациями текущих редакций GINA и «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению БА». В анализ были включены данные 315 пациентов с БА в возрасте от 3 до 17 лет, средний возраст $11,15 \pm 0,21$ лет. Из них: мальчиков – 182 (57,8%), девочек – 133 (42,2%). Пациенты в зависимости от уровня контроля БА были разделены на подгруппы: полный контроль над заболеванием ($n = 100$) и отсутствие контроля ($n = 215$). Среди обследованных детей

легкое течение БА было диагностировано у 93 (29,5%) пациентов, среднетяжелое течение – у 192 (61%), тяжелое течение – у 30 пациентов (9,5%). Обследование больных астмой включало общеклинические, функциональные, инструментальные методы, осмотр узкими специалистами.

Для оценки влияния коморбидной патологии на течение БА использовался индекс коморбидности (ИК), который определяли, как сумму всех сопутствующих состояний, имевшихся у ребенка на момент исследования [23].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Для категориальных переменных рассчитывали частоты и процентные доли. Оценка статистической достоверности различий показателей в группах проводилась с помощью Z-критерия. Ассоциации оценивались на основе вычисления показателя отношения шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ). Оценка достоверности различий проводилась методом хи-квадрат, точного критерия Фишера. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ, в котором в качестве коморбидных рассматривались все болезни, встречающиеся у детей, больных БА, выявил наличие следующих сопутствующих состояний в 97,5% случаев (таб.).

Наиболее часто (78,7%) у пациентов с БА диагностировались аллергические заболевания (АР, АтД, рецидивирующая крапивница, пищевая аллергия и др.), что согласуется с данными, полученными другими авторами [24]. Наличие сопутствующих аллергических заболеваний в исследуемой группе было ассоциировано со среднетяжелым течением заболевания ОШ = 1,995 [ДИ95% (1,135-3,505)] и ухудшением контроля БА (ОШ = 2,622 [ДИ95% (1,505-4,567)]). АР и БА в настоящее время признаны проявлениями одного целого: хронического аллергического респираторного заболевания, также известного как «объединенное заболевание дыхательных путей», согласно которому предполагается наличие взаимосвязи между воспалительными заболеваниями верхних и нижних отделов дыхательных путей, в основе которых лежит Th2-воспаление [15, 23].

АР был диагностирован у 202 пациентов (64,1%), что было связано с риском более тяжелого течения заболевания (ОШ = 1,867 [ДИ95% (1,137-3,068)] и ухудшения контроля заболевания (ОШ = 1,563 [ДИ95% (1,009-2,546)]). Это соотносится с выводами других исследователей о том, что наличие у пациентов с БА сопутствующего АР приводило к более высокой частоте приступов БА, большей потребности в глюкокортикостероидах и увеличению частоты обращений за неотложной помощью [24]. Существование взаимосвязи АР и БА является важнейшим обоснованием для свое-

временного проведения рациональной терапии пациентов, направленной на оба заболевания, в соответствии со степенью тяжести каждого из них. Известно, что лечение пациентов с АР аллерген-специфической терапией способствует достижению контроля над симптомами ринита, улучшению качества жизни, ми-

нимизации использования экстренных препаратов и предотвращению обострений у больных с сопутствующей БА [25]. Учитывая вышеизложенное, при наличии АР у пациента специалисты рекомендуют обязательное обследование нижних дыхательных путей для своевременной диагностики БА [24].

Таблица

Структура сопутствующей патологии у детей с бронхиальной астмой (абс./%)

Нозология	Частота наблюдений
Атопический ринит (АР)	202 / 64,1%
Атопический дерматит (АтД)	45 / 14,3%
Патология органов пищеварения	93 / 29,5%
в т.ч. гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)	86 / 27,3%
Сердечно-сосудистая патология	75 / 23,8%
Патология органов мочеполовой системы	31 / 9,8%
Другие болезни органов дыхания	29 / 9,2%
Эндокринная патология	74 / 23,5%
в т.ч. ожирение	59 / 18,7%
Патология нервной системы	74 / 23,5%
Вторичный иммунодефицит, обусловленный персистирующей герпесвирусной инфекцией	61 / 19,4%
Паразитозы	13 / 4,1%
Недифференцированная дисплазия соединительной ткани	20 / 6,3%

Из внелегочной патологии наиболее часто регистрировались сопутствующие хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые были выявлены нами у 93 (29,5%) пациентов, из них ГЭРБ была диагностирована у 86 пациентов (27,3%), что меньше, чем по данным других авторов, которые свидетельствуют о варьировании распространенности ГЭРБ среди детей, страдающих астмой, от 43% до 87% [26]. В мета-анализе, проведенном Mallah N. et al. [27], отмечено, что ГЭРБ и обострение бронхиальной астмы слабо связаны между собой. В нашем исследовании наличие ГЭРБ у детей с БА ассоциировалось с тяжелым течением заболевания, ОШ = 1,741 [ДИ95% (1,006-3,449)] и не влияло на контроль над ним (ОШ = 0,97 [ДИ95% (0,574-1,638)]). Многие препараты патогенетической терапии БА (бета-адреноблокаторы, блокаторы гистаминовых и серотониновых рецепторов, зуфиллин, глюкокортикоиды и др.) оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода иницируя развитие симптомов ГЭРБ. В результате этого формируется порочный круг. В то же время сообщается, что адекватная терапия ГЭРБ позволяет повысить контроль БА [17].

Наличие сопутствующих эндокринных заболеваний выявлено у 74 пациентов (23,5%), и было связано со среднетяжелым течением БА (ОШ = 2,083 [ДИ95% (1,1833-5,212)]). Наиболее часто было диагностиро-

вано ожирение – у 59 пациентов (18,7%). Коморбидность с ожирением также ассоциировалась со среднетяжелым течением БА, ОШ = 1,604 [ДИ95% (1,773-3,33)] и влияло на контроль заболевания (ОШ = 1,822 [ДИ95% (1,093-3,552)]). Многие авторы указывают на то, что снижение массы тела приводило к повышению степени контроля над астмой, уменьшению потребности в лекарственных препаратах и повышению качества жизни [28].

При оценке других коморбидных состояний было определено, что у пациентов старше 10 лет течение заболевания ассоциировалось с синдромом вегетативной дисфункции (ОШ = 3,081 [ДИ95% (1,379-6,884)]). Наличие сопутствующей персистенции герпес-вирусной инфекции могло влиять как на тяжесть течения БА (ОШ = 2,390 [ДИ95% (1,116-5,117)]), так и на контроль заболевания (ОШ = 4,383 [ДИ95% (1,806-10,635)]). Не было выявлено достоверных статистически значимых связей со степенью тяжести и контролем над симптомами бронхиальной астмы остальных изученных нозологий.

Анализ данных, полученных при определении ИК, показал, что у 2,5% обследованных детей коморбидные состояния отсутствовали, у 22,8% пациентов было по одному смежному заболеванию, у 29,6% – по два и у 45,1% – три и более сопутствующих нозологий (рис.).

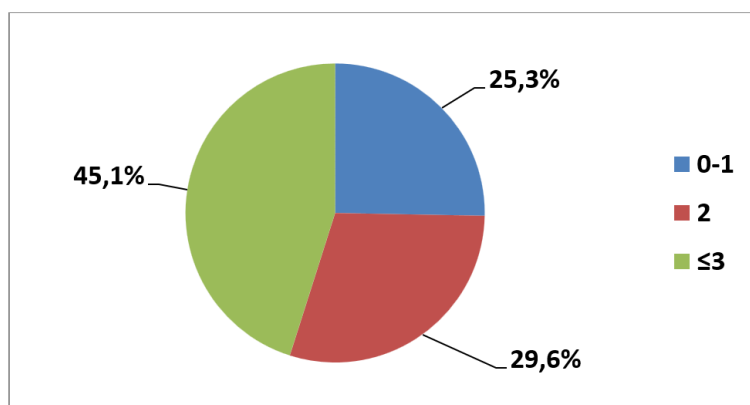


Рис. Распределение в процентном отношении обследованных пациентов с БА в зависимости от частоты коморбидных заболеваний.

Применение ИК для оценки влияния сочетанной патологии на характер течения БА показало, что значение индекса 3 и более являлось дополнительным фактором, ухудшающим течение БА (ОШ = 2,556 [ДИ95% (1,478-4,419)]). Полученные данные аргументируют необходимость оценки ИК у пациентов с БА и выделения группы детей с ИК более 3-х для проведения углубленного обследования, направленного не только на выяснение особенностей течения заболевания, но и на своевременную диагностику и лечение коморбидных состояний, а также последующие реабилитационные мероприятия.

Современная медицина утрачивает моноэтиологический характер, признавая значимость коморбидности. Сопутствующие заболевания увеличивают частоту осложнений, требуют нестандартных подходов к лечению и ухудшают прогноз, способствуя полипрагмазии, которая приводит к развитию нежелательных лекарственных явлений и ятрогенной патологии. Поэтому сегодня врач должен обладать широтой взгляда на здоровье пациента, выходить за пределы своей узкой специализации [11, 18].

Заключение

Установлена критически высокая распространенность сопутствующей патологии у детей с БА (97,5%),

проживающих в Приамурье, при этом почти у половины пациентов (45,1%) диагностирована мультиморбидность (3 и более заболеваний). Ведущую роль в структуре коморбидных состояний занимают аллергический ринит (64,1%), патология ЖКТ, в частности ГЭРБ (27,3%), и ожирение (18,7%). Полученные данные представляют интерес не только с научной точки зрения, но также и с практической, так как знания о влиянии коморбидной патологии на течение бронхиальной астмы могут быть использованы специалистами для выбора наиболее эффективной тактики ведения пациента с учетом его фоновых состояний. Проблема требует дальнейшего более подробного изучения на больших выборках пациентов с более длительным периодом наблюдения.

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 Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). 2024 report. URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf
2. Евсеева Г.П., Холодок Г.Н., Морозова Н.В., Супрун Е.Н., Козлов В.К., Лазарь К.Г. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний детей и подростков Хабаровского края // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.61. С.31–35. <https://doi.org/10.12737/21436>
3. Бродская О.Н. Коморбидные заболевания при бронхиальной астме // Практическая пульмонология. 2017. №2. С.3–13. EDN: ZSHJAP.
4. Karlstad O., Nafstad P., Tverdal A., Skurtveit S., Furu K. Comorbidities in an asthma population 8-29 years old: a study from the Norwegian Prescription Database // Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. 2012. Vol.21, Iss.10. P.1045–1052. <https://doi.org/10.1002/pds.2233>
5. Овсянников Д.Ю., Елисеева Т.И., Халед М., Алексеева О.В., Артюков О.П., Ахвердиева Ф.Э., Ашерова И.К.,

Болибок А.М., Бондаренко Н.А., Быстрова О.В., Ерусланкин Н.И., Жесткова М.А., Илларионова Т.Ю., Казюкова Т.В., Карпенко М.А., Колганова Н.И., Кравчук Д.А., Красильникова С.В., Кршеминская И.В., Кузьменко Л.Г., Макаренко Е.В., Назарова Т.И., Нгуен Б.В., Ноздрюхина Н.В., Петряйкина Е.Е., Петряйкина Е.С., Тимофеев А.В., Туррина И.Е., Кириловский А.А., Кириловская К.С., Е.В. Туш, П.А. Фролов, Е.Ю. Брыксина. Коморбидность бронхиальной астмы у детей: причинная, осложненная, неуточненная, обратная // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т.100, №2. С.127–137. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-2-127-137>

6. Hekking P.W., Amelink M., Wener R.R., Bouvy M.L., Bel E.H. Comorbidities in difficult-to-control asthma // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018. Vol.6, Iss.1. P.108–113. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.06.008>

7. Прибылов С.А., Прибылова Н.Н., Махова О.Ю., Барбашина Т.А. Проблема коморбидности и инвалидности при бронхиальной астме по данным регистра Курской области // *Современные проблемы науки и образования.* 2018. №5. С.20. <https://doi.org/10.17513/spno.279945>

8. Rogliani P., Sforza M., Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2020. Vol.26, Iss.1. P.47–55. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000640>

9. Lemmetyinen R.E., Toppila-Salmi S.K., But A., Renkonen R., Pekkanen J., Haukka J., Karjalainen J. Comorbidities associated with adult asthma: a population-based matched cohort study in Finland // *BMJ Open Respir. Res.* 2024. Vol.11, Iss.1. Article number:e001959. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-001959>. Erratum in: *BMJ Open Respir. Res.* 2024. Vol.11, Iss.1. Article number:e001959corr1. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-001959corr1>

10. Kaplan A., Szeffler S.J., Halpin D.M.G. Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2020. Vol.30, Iss.1. Article number:36. <https://doi.org/10.1038/s41533-020-00194-9>

11. Ушакова Д.В., Никонов Е.Л. Проблема коморбидности у пациентов с бронхиальной астмой // *Лечащий врач.* 2018. №12. С.65–68. EDN: YQLKAN.

12. Мельникова И.Ю., Шаповалов Е.Г. Коморбидные состояния в педиатрической практике // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2024. Т.226, №6. С.169–175. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-169-175>

13. Григорьев К.И., Харитонов Л.А., Выхристюк О.Ф., Трудности восприятия коморбидности в педиатрической практике (часть 1) // *Лечебное дело.* 2024. №1. С.14–22. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2024-13082>

14. Выхристюк О.Ф., Харитонов Л.А., Григорьев К.И. Трудности восприятия коморбидности в педиатрической практике (часть 2) // *Лечебное дело* 2024. № 2. С.20–28. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2024-13110>

15. Licari A., Magri P., De Silvestri A., Giannetti A., Indolfi C., Mori F., Marseglia G.L., Peroni D. Epidemiology of allergic rhinitis in children: a systematic review and meta-analysis // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023. Vol.11, Iss.8. P.2547–2556. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.05.01622>

16. Scott H.A., Wood L.G., Gibson P.G. Role of obesity in asthma: mechanisms and management strategies // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017. Vol.17, Iss. 8. Article number:53. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0719-9>

17. Воротникова Н.А., Черненко Ю.В., Эйберман А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхообструктивный синдром у детей – «порочный круг» или коморбидность? // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022. Т.199, №3. С.26–36. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-26-36>

18. Вёрткин А.Л., Зайратьянц О.В., Кебина А.Л., Шамуилова М.М., Кнорринг Г.Ю. Современное понимание коморбидности и подходы к формулированию диагноза коморбидных пациентов // *Лечащий врач.* 2024. Т.27, №6. С.64–70. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.6.00913>

19. Дранников М.А., Шуленин Д.К., Вирко В.А. Коморбидные состояния у детей с бронхиальной астмой // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2025. №1. С.107–113. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-233-1-107-113>

20. Дорофейкова М.В., Задворьев С.Ф., Петрова Н.Н., Яковлев А.А. Оценка валидности индекса психокардиологической коморбидности в практике врача-кардиолога // *Acta biomedica scientifica.* 2019. Т.4, №2. С.53–56. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.7>

21. Хавкин А.И., М.М. Гурова, В.П. Новикова. Применение индекса коморбидности для оценки влияния сочетанной патологии на характер течения хронического гастродуоденита у подростков // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2018. Т.97, №6. С.19–25. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-19-25>

22. Kumar P., Singh G., Goyal J.P., Khera D., Singh K. Association of common comorbidities with asthma in children: a cross-sectional study // *Sudan J. Paediatr.* 2019. Vol.19, Iss.2. P.88–92. <https://doi.org/10.24911/SJP.106-1544873451>

23. Кузубова Н.А., Титова О.Н. Т2-ассоциированные заболевания: в фокусе коморбидный пациент // *Медицинский совет.* 2020. №17. С.57–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-57-64>

24. Петухова А.Ю., Белевский А.С. Бронхиальная астма и аллергический ринит: патологические взаимосвязи и способы решения проблемы // *Практическая пульмонология.* 2025. №1. С.3–10. <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2025-13216>

25. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнёва Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И., Карнеева О.В., Карпова Е.П., Ким И.А., Крюков А.И., Курбачева О.М., Мешкова Р.Я., Намазова-Баранова Л.С., Ненашева Н.М., Новик

Г.А., Носуля Е.М., Павлова К.С., Пампура А.Н., Свистушкин В.М., Селимзянова Л.Р., Хаитов М.Р., Эфендиева К.Е. Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с аллергическим ринитом // Педиатрическая фармакология. 2024. Т.21, №4. С.320–343. <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.277411>

26. Sacco O., Silvestri M., Ghezzi M., Capizzi A., Rossi G.A. Airway inflammation and injury in children with prevalent weakly acidic gastroesophageal refluxes // *Respir. Med.* 2018. Vol.143. P.42–47 <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.08.011>

27. Mallah N., Turner J.M., González-Barcala F.J., Takkouche B. Gastroesophageal reflux disease and asthma exacerbation: a systematic review and meta-analysis // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2022. Vol.33, Iss.1. Article number:e13655. <https://doi.org/10.1111/pai.13655>

28. Юбицкая Н.С., Антонюк М.В. Актуальные вопросы немедикаментозного лечения пациентов с фенотипом сочетания бронхиальной астмы и ожирения // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2019. Вып.73. С.87–97. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-87-97>

REFERENCES

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). 2024 report. Available at: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf

2. Evseeva G.P., Kholodok G.N., Morozova N.V., Suprun E.N., Kozlov V.K., Lazar K.G. [Epidemiology of bronchopulmonary diseases in children and teenagers of Khabarovsk territory]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2016; 61:31–35 (in Russian). <https://doi.org/10.12737/21436>

3. Brodskaya O.N. [Comorbidities in patients with asthma]. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical pulmonology* 2017; 2:3–13 (in Russian).

4. Karlstad O., Nafstad P., Tverdal A., Skurtveit S., Furu K. Comorbidities in an asthma population 8–29 years old: a study from the Norwegian Prescription Database. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2012; 21(10):1045–1052. <https://doi.org/10.1002/pds.2233>

5. Ovsyannikov D.Yu., Eliseeva T.I., Khaled M., Alekseeva O.V., Artyukov O.P., Akhverdiyeva F.E., Asherova I.K., Bolibok A.M., Bondarenko N.A., Bystrova O.V., Eruslankin N.I., Zhestkova M.A., Illarionova T.Yu., Kazyukova T.V., Karpenko M.A., Kolganova N.I., Kravchuk D.A., Krasilnikova S.V., Krsheminskaya I.V., Kuzmenko L.G., Makarenko E.V., Nazarova T.I., Nguyen B.V., Nozdryukhina N.V., Petryaykina E.E., Petryaykina E.S., Timofeev A.V., A.V. Turina A.V., Kirilovsky A.A., Kirilovskaya K.S., Tush E.V., Frolov P.A., Bryksina E.Yu. [Comorbidity in children with bronchial asthma: causal, complicated, unspecified, reverse]. *Pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo = Pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo* 2021; 100(2):127–137 (in Russian). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-2-127-137>

6. Hekking P.W., Amelink M., Wener R.R., Bouvy M.L., Bel E.H. Comorbidities in difficult-to-control asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6(1):108–113. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.06.008>

7. Pribylov S.A., Pribylova N.N., Makhova O.Yu., Barbashina T.A. [The problem of comorbidity and disability in case of bronchial asthma on the data of register of the Kursk region]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education* 2018; 5:20 (in Russian). <https://doi.org/10.17513/spno.279945>

8. Rogliani P., Sforza M., Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2020; 26(1):47–55. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000640>

9. Lemmetyinen R.E., Toppila-Salmi S.K., But A., Renkonen R., Pekkanen J., Haukka J., Karjalainen J. Comorbidities associated with adult asthma: a population-based matched cohort study in Finland. *BMJ Open Respir. Res.* 2024; 11(1):e001959. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-001959>. Erratum in: *BMJ Open Respir. Res.* 2024; 11(1):e001959corr1. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-001959corr1>

10. Kaplan A., Szeffler S.J., Halpin D.M.G. Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2020; 30(1):36. <https://doi.org/10.1038/s41533-020-00194-9>

11. Ushakova D.V., Nikonov Ye.L. [The problem of comorbidity in patients with bronchial asthma]. *Lechaschiy vrach = Lechaschi Vrach* 2018; 12:65–68 (in Russian).

12. Melnikova I.Yu., Shapovalov E.G. [Comorbid conditions in pediatric practice]. *Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology* 2024; 226(6):169–175 (in Russian). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-169-175>

13. Grigoriev K.I., Kharitonova L.A., Vykhristyuk O.F. [Difficulties in perceiving comorbidity in pediatric practice (Part 1)]. *Lechebnoe Delo = The Journal of General Medicine* 2024; 1:14–22 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2024-13082>

14. Vykhristyuk O.F., Kharitonova L.A., Grigoriev K.I. [Difficulties in perceiving comorbidity in pediatric practice (Part 2)]. *Lechebnoe delo = The Journal of General Medicine* 2024; 2:20–28 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2024-13110>

15. Licari A., Magri P., De Silvestri A., Giannetti A., Indolfi C., Mori F., Marseglia G.L., Peroni D. Epidemiology of allergic rhinitis in children: a systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023; 11(8): 2547–

2556. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.05.01622>

16. Scott H.A., Wood L.G., Gibson P.G. Role of obesity in asthma: mechanisms and management strategies. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017; 17(8):53 <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0719-9>

17. Vorotnikova N.A., Chernenkov Yu.V., Eiberman A.S. [Gastroesophageal reflux disease and broncho-obstructive syndrome in children – a «vicious circle» or comorbidity?]. *Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology* 2022; 199(3):26–36 (in Russian) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-26-36>

18. Vertkin A.L., Zayratyants O.V., Kebina A.L., Shamuilova M.M., Knorring G.Yu. [Modern understanding of comorbidity and approaches to formulating the diagnosis of comorbid patients]. *Lechaschiy vrach = Lechaschi Vrach* 2024; 6(27):64–70 (in Russian). <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.6.009>

19. Drannikov M.A., Shulenin D.K., Virko V.A. [Comorbid conditions in children with bronchial asthma]. *Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology* 2025; 1:107–113 (in Russian). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-233-1-107-113>

20. Dorofeikova M.V., Zadvorev S.F., Petrova N.N., Yakovlev A.A. [Assessment of the validity of the psycho-cardiological comorbidity index in the practice of a cardiologist]. *Acta biomedica scientifica* 2019; 4(2):53–56 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.7>

21. Khavkin A.I., Gurova M.M., Novikova V.P. [The use of comorbidity index to assess the effect of combined pathology on the chronic gastroduodenitis course in adolescents]. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. G.N. Speransky Russian Federation Scientific Journal* 2018; 97(6):19–25 (in Russian). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-19-25>

22. Kumar P., Singh G., Goyal J.P., Khera D., Singh K. Association of common comorbidities with asthma in children: a cross-sectional study. *Sudan J. Paediatr.* 2019; 19(2):88–92. <https://doi.org/10.24911/SJP.106-154487345121>

23. Kuzubova N.A., Titova O.N. [T2-associated diseases: focus on the comorbid patient]. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2020; 17:57–64 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-57-64>

24. Petukhova A.Yu., Belevskiy A.S. [Asthma and allergic rhinitis: pathological relationships and ways to solve the problem]. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical pulmonology* 2025; 1:3–10 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2025-13216>

25. Astaf'eva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daykhes N.A., Zhestkov A.V., Il'ina N.A., Karneeva O.V., Karpova E.P., Kim I.A., Kryukov A.I., Kurbacheva O.M., Meshkova R.Ya., Namazova-Baranova L.S., Nenasheva N.M., Novik G.A., Nosulya E.M., Pavlova K.S., Pampura A.N., Svistushkin V.M., Selimzyanova L.R., Khaitov M.R., Efendieva K.E. [Current Clinical Guidelines for the Management of Patients with Allergic Rhinitis]. *Pediatricheeskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology* 2024; 21(4):320–343 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2774>

26. Sacco O., Silvestri M., Ghezzi M., Capizzi A., Rossi G.A. Airway inflammation and injury in children with prevalent weakly acidic gastroesophageal refluxes. *Respir. Med.* 2018; 143:42–47. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.08.011>

27. Mallah N., Turner J.M., González-Barcala F.J., Takkouche B. Gastroesophageal reflux disease and asthma exacerbation: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2022; 33(1):e13655. <https://doi.org/10.1111/pai.13655>

28. Yubitskaya N.S., Antonyuk M.V. [Current issues of non-medicated treatment of patients with bronchial asthma and obesity]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:87–97 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-87-97>

Информация об авторах:

Алеся Евгеньевна Полтавченко, аспирант, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: panova.alesya@mail.ru

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

Author information:

Alesya E. Poltavchenko, MD, Postgraduate Student, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: panova.alesya@mail.ru

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

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

Regina S. Telepneva, MD, Staff Scientist, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: pupykin84@mail.ru

Евгений Николаевич Супрун, д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; профессор кафедры госпитальной и факультетской терапии с курсом пропедевтики детских болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: evg-suprun@yandex.ru

Evgeniy N. Suprun, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Leading Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; Professor of Department of Hospital and Faculty Pediatrics with a Course of Propaedeutic of Children's Diseases, Far Eastern State Medical University; e-mail: evg-suprun@yandex.ru

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

Natalia O. Abdulina, MD, Junior Staff Scientist, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: nataha03.96@gmail.ru

Елена Викторовна Ракицкая, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной и факультетской терапии с курсом пропедевтики детских болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндокринолог, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: rakitskayaelena27@mail.ru

Elena V. Rakitskaya, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital and Faculty Pediatrics with a Course of Propaedeutic of Children's Diseases, Far Eastern State Medical University; Endocrinologist, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: rakitskayaelena27@mail.ru

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

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

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

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

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

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

Поступила 08.04.2026
Принята к печати 27.05.2026

Received April 08, 2026
Accepted May 27, 2026

УДК 616.24-008.444:616.379-008.64(001.891.573)

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-46-55

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ОЦЕНКИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЁГКОЙ СТЕПЕНЬЮ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ

В.С.Боровицкий¹, С.Л.Бабак², М.В.Горбунова²

¹Федеральное казённое учреждение «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний», 125130, Москва, ул. Нарвская, 15а, стр. 1

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4

РЕЗЮМЕ. Цель. На основании анализа клинических и инструментальных данных у пациентов с обструктивным апноэ сна (ОАС) лёгкой степени ($n = 102$) выявить маркеры, ассоциированные с инсулинорезистентностью, и оценить их прогностическую значимость. **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включены 102 мужчины 30–55 лет (44 [40–50]) с ОАС лёгкой степени (ИАГ ≥ 5 и < 15 /ч) и метаболическими нарушениями, обследованные в 2018–2020 гг. Выявление маркеров инсулинорезистентности проводили методом простой логистической регрессии с пошаговым включением и исключением предикторов. **Результаты.** Наиболее информативными признаками инсулинорезистентности у пациентов с лёгкой степенью ОАС были: избыточная дневная сонливость ≥ 9 баллов, ИАГ ≥ 11 /ч, индекс ночных десатураций $\geq 3,6$ /ч, время с сатурацией менее 90% $\geq 0,9\%$ времени сна, средняя ночная сатурация $\leq 94\%$, минимальная ночная сатурация $\leq 85\%$, максимальная ночная ЧСС ≥ 95 /мин и индекс реактивной гиперемии $\leq 1,7$. **Заключение.** Полученные показатели могут рассматриваться как доступные маркеры инсулинорезистентности при лёгкой степени ОАС.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, обструктивное апноэ во сне, лёгкая степень, предикторы.

CLINICAL AND LABORATORY MARKERS FOR ASSESSING INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH MILD OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

V.S.Borovitsky¹, S.L.Babak², M.V.Gorbunova²

¹Federal State Institution "Research Institute of the Federal Penitentiary Service", building 1, 15a Narvskaya Str., Moscow, 125130, Russian Federation

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Dolgorukovskaya Str., Moscow, 127006, Russian Federation

SUMMARY. Aim. Based on the analysis of clinical and instrumental data in patients with mild obstructive sleep apnea (OSA) ($n = 102$), to identify markers associated with insulin resistance and evaluate their prognostic significance. **Materials and methods.** The retrospective study included 102 men aged 30–55 years (median 44 [40–50]) with mild OSA (apnea-hypopnea index [AHI] ≥ 5 and < 15 events/hour) and metabolic disorders, examined between 2018 and 2020. Markers of insulin resistance were identified using simple logistic regression with stepwise inclusion and exclusion of predictors. **Results.** The most informative indicators of insulin resistance in patients with mild OSA were: excessive daytime sleepiness ≥ 9 points; AHI ≥ 11 /hour; nocturnal desaturation index ≥ 3.6 /hour; time spent with oxygen saturation below 90% $\geq 0.9\%$ of total sleep time; mean nocturnal oxygen saturation $\leq 94\%$; minimum nocturnal oxygen saturation $\leq 85\%$; maximum nocturnal heart rate ≥ 95 bpm; and reactive hyperemia index ≤ 1.7 . **Conclusion.** These parameters may be considered accessible markers of insulin resistance in patients with mild OSA.

Key words: insulin resistance, obstructive sleep apnea, mild disease, predictors.

Контактная информация

Владислав Семёнович Боровицкий, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, Федеральное казённое учреждение «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний», 125130, Россия, 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., Бабак С.Л., Горбунова М.В. Клинико-лабораторные маркеры оценки инсулинорезистентности у пациентов с лёгкой степенью обструктивного апноэ во сне // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.100. С.45–55. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-46-55

For citation:

Borovitsky V.S., Babak S.L., Gorbunova M.V. Clinical and laboratory markers for assessing insulin resistance in patients with mild obstructive sleep apnea. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (100):46–55 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-46-55

Обструктивное апноэ сна (ОАС) связано с периодическим развитием коллапсов верхних дыхательных путей в ночной период времени. В результате остановок дыхания меняется альвеолярная вентиляция, развиваются эпизоды острой гипоксемии с резким возрастанием дыхательных усилий и значительным изменением внутригрудного отрицательного давления. В крупных проспективных клинических исследованиях доказана взаимосвязь между ОАС и возрастанием риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе резистентной артериальной гипертензии (РАГ) [1, 2]. Интермиттирующая гипоксемия (циклическая десатурация с быстрой реоксигенацией), возникающая в момент апноэ сна, способствует образованию активных форм кислорода, запускает оксидативный стресс, инициирует каскад эндотелиального сосудистого повреждения [3]. В результате хронического воспаления происходит сосудистое повреждение с последующим ремоделированием сосудов. В настоящее время артериальная жёсткость признается критерием сосудистого старения и фактором риска сердечно-сосудистых событий [4, 5]. Активация симпатической нервной системы (СНС), усиление периферического и центрального хеморефлексов вызывает стойкое повышение артериального давления (АД) [6]. Кроме того, с учётом всех перечисленных компонентов у пациентов с ОАС формируется стойкая инсулинорезистентность [7], не очевидная при лёгкой степени заболевания. Поиск предикторов с целью создания предсказательной модели для уровня инсулинорезистентности у пациентов ОАС лёгкого течения явилось целью настоящего исследования. Цель исследования – в ходе ретроспективного анализа у пациентов ОАС лёгкой степени ($n = 102$) на основании изученных клинических и инструментальных признаков выявить маркеры, ассоциированные с инсулинорезистентностью, и оценить их эффективность.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования. В ретроспективное исследование нами было включено 102 взрослых мужчин (мужской пол был выбран для снижения клинической гетерогенности выборки) ОАС с метаболическими нарушениями, в возрасте от 30 до 55 лет (то есть в наиболее трудоспособной возрастной категории) (44 [40-50]), лёгкого течения ($5/\text{час} < \text{индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ)} > 15/\text{час}$), проходивших диагностику и лечение в период с 2018 по 2020 годы на клинической базе кафедры фтизиатрии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Всех пациентов подвергали врачебному осмотру и комплексному медицинскому обследованию с дополнительным акцентом на историю, симптомы и маркеры расстройств дыхания во сне (анкета «STOP BANG»)

[8]. Их интервьюировали на избыточную дневную сонливость (ИДС), длительность и начало набора веса, количество предшествующих попыток его снижения, приём лекарственных препаратов и/или биологически активных добавок для коррекции массы тела, особенности режима питания и калорийности суточного рациона, физической активности. Критериями исключения являлись: сахарный диабет 1 и 2 типа; синдромальные формы ожирения; тяжёлое сопутствующее соматическое заболевание (нарушение функции щитовидной железы, почечная и печёночная недостаточность, декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжёлые гемодинамические нарушения ритма сердца, перенесённый инфаркт миокарда и инсульт в течение последних трёх месяцев до скрининга, системное воспалительное заболевание, онкологическое заболевание); приём системных глюкокортикостероидов в течение трёх месяцев предшествующих скринингу; психическое заболевание в анамнезе и/или при клиническом обследовании; наркотическая и алкогольная зависимость; пациенты с выраженной обструкцией дыхательных путей (объём форсированного выдоха за 1-ю секунду – $\text{ОФВ}_1 < 50\%$), рестриктивными нарушениями (жизненная ёмкость лёгких – $\text{ЖЕЛ} < 80\%$), дневной сатурацией артериальной крови $\text{SpO}_2 < 90\%$ ($\text{FiO}_2 = 21\%$). Инсулинорезистентностью считался показатель индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) более 2,77.

Всем пациентам проводили ночное полиграфическое исследование (ПГ) по стандартизированному протоколу сердечно-сосудистого мониторинга ОАС в соответствии с правилами и рекомендациями Американской Академии Медицины Сна (AASM) [9]. Использовался полиграфический комплекс «SOMNOcheckmicro CARDIO» (Lowenstein Medical (Weinmann), Германия) с программным обеспечением «SOMNOlab 2.19» (Lowenstein Medical (Weinmann), Германия). Исследование начиналось в 23:00 часов и оканчивалось в 07:30 утра с регистрацией основных респираторных полиграфических показателей: 1) ротоносового воздушного потока и храпа; 2) дыхательных усилий; 3) пульсоксиметрической регистрацией SpO_2 и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Данные полиграфии обрабатывались вручную квалифицированным персоналом центра респираторной медицины (ЦРМ). Апноэ идентифицировалось как снижение сигнала воздушного потока на величину $>80\%$ при сохранении дыхательного усилия продолжительностью >10 секунд. Гипопноэ идентифицировалось как снижение сигнала воздушного потока на величину $>30\%$ при сохранении дыхательного усилия продолжительностью >10 секунд и последующей десатурацией на величину $>4\%$. Тяжесть ОАС определялась по индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ), определяемому как общее количество обструктивных апноэ и гипопноэ за 1 ч регистрации. Частота $5/\text{час} < \text{ИАГ} < 15/\text{час}$ расценивалась как лёгкое течение ОАС; частота $15/\text{час} < \text{ИАГ} < 30/\text{час}$ – как среднетяжёлое течение ОАС; частота $30/\text{час} < \text{ИАГ}$ – как

тяжёлое течение ОАС. Определялись: индекс ночной десатурации (ИНД) – число падений $\text{SpO}_2 > 4\%$, а также средняя и минимальная ночная сатурация (med-SpO_2 , minSpO_2) соответственно.

Эндотелиальная функция сосудов оценивалась по качеству периферического артериального тонуса (PAT-сигнал), определяемого неинвазивным способом при помощи двух модифицированных биосенсорных плевтизографических датчиков, расположенных на указательных пальцах обеих рук [10]. Амплитуда пульсовой волны (PWA) выяснялась до и во время реактивной гиперемии (RH) методом периферической артериальной тонометрии (Endo-PAT2000, Itamar Medical Ltd., Израиль). Ишемический стимул индуцировался окклюзией манжеты (инфляция плечевой манжеты до систолического давления > 200 мм рт. ст. в течение 5 минут), а индекс реактивной гиперемии (RHI) рассчитывался как отношение среднего PWA за 1-минутную эпоху с момента сдувания манжеты к базовому PWA до окклюзии. Нами проводилась оценка индекса аугментации (AI) – отношение ударной волны, возникающей во время увеличения давления в аорте, к отражённой волне во время систолы [11]. Все исследования RHI и AI проводились в стандартизованных условиях (время, помещение, температура).

Статистический анализ. Количественные данные проверялись нами на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (с поправкой значимости Лиллиефорса) и критерия Д'Агостино-Пирсона. Выявление признаков, влияющих на предсказание инсулинорезистентности, проводилось методом простой логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов с помощью статистического пакета Medcalc версия 19.2, 2017 г. (MedCalc Software Ltd, Бельгия) [12]. Предположение о соответствии распределения данных закону нормального распределения не подтвердилось и было отклонено для всех параметров кроме: «глубокий сон», «индекс дневной сонливости». Данные в статье представлены в виде абсолютных показателей.

Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных признаков нами используется модель простой логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов (в качестве порога определен НОМА-IR более 2,77). Из полученных уравнений логистической регрессии, проводился отбор уравнений, имеющих наибольшее значение уровня значимости для площади под кривой ROC (Receiver Operator Characteristic) AUC (Area Under Curve) с расчетом среднеквадратической ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ). Вычислялось логарифмическое правдоподобие – 2 нулевой модели и полной модели. Качество полученной модели оценивалось с помощью чувствительности и специфичности, а также по значению площади под ROC-кривой. Для оценки качества модели по площади под ROC-кри-

вой мы использовали «экспертную шкалу» [12]. Вычислялся индекс Юдена – разница между долей истинно положительных результатов и долей ложноположительных результатов, точка отсечения значения показателя с наибольшей чувствительностью и специфичностью, а также процент правильно классифицированных больных по каждому признаку в отдельности, вычислялся критерий Пирсона (χ^2). Высчитывались показатели псевдокоэффициентов детерминации Кокса и Шелла R^2 , полученные на основе отношения функций правдоподобия моделей только с константой и со всеми коэффициентами. Эти критерии показывают долю влияния всех факторных признаков на дисперсию зависимой переменной. Критическое значение уровня статистической значимости (p) при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Для определения маркеров повышения индекса инсулинорезистентности у больного ОАС лёгкой степени нами было получено 16 уравнений регрессии (соответственно числу всех исследованных факторов). Из 16 признаков нами были отобраны 8 предикторов ($p < 0,05$) с наибольшим весом (табл. 1).

Наши результаты использовались для выявления маркеров повышения индекса инсулинорезистентности у любого больного с лёгкой степенью ОАС (рис. 1). На схеме площадь квадрата (AUC) отражает качество выявленных предикторов, чем она была выше, тем качественнее предиктор предсказывал повышение индекса инсулинорезистентности. Линии (среднеквадратичная ошибка) на рисунке характеризуют среднее отклонение предсказанных значений предикторов (точность калибровки).

Качество приближения регрессионной модели для каждого предиктора оценивалось функцией подобия. Например, для максимальной ночной ЧСС нами было установлено, что χ^2 более 4,317, при 1 степени свободы $p < 0,05$. Это означало связь предиктора с предсказанием повышения индекса инсулинорезистентности у пациента с лёгкой степенью ОАС. Аналогично были связаны все маркеры, имеющие $p < 0,05$ (табл. 1).

Данные из таблицы 2 сообщают следующее: при условии фиксации других факторов изолированное повышение ИДС на 1 балл приводит к повышению индекса инсулинорезистентности в 1,66 раза, изолированное повышение ИАГ на 1 балл – в 1,32 раза, при этом изолированное повышение средней ночной сатурации на 1% – в 0,67 раз (то есть снижению на треть). Это же правило действует для отобранных предикторов с $p < 0,05$ (рис. 2).

В соответствии с выше изложенным нами было правильно классифицировано более 80% случаев. Хорошее качество расчёта имелось для: ИНД AUC=0,84 (SE=0,0464, 95% ДИ [0,754 – 0,905]); минимальной ночной сатурации AUC=0,826 (SE=0,0462, 95% ДИ [0,738 – 0,894]); ИДС AUC=0,815 (SE=0,0441, 95% ДИ [0,726 – 0,885]); времени на сатурации $\leq 90\%$

AUC=0,811 (SE=0,0511, 95% ДИ [0,722 – 0,882]). Для большей наглядности графики зависимости вероятности повышения индекса инсулинорезистентности для

отобранных предикторов представлены на рисунках 3 и 4.

Таблица 1

Показатели статистической значимости маркеров и доля влияния каждого на повышение индекса инсулинорезистентности

Переменная	Логарифмическое правдоподобие – 2 нулевой модели	Логарифмическое правдоподобие – 2 полной модели	χ^2	p	Критерий Кокса и Шелла R ²
Возраст, лет	88,624	87,624	1	0,317	0,010
ИМТ(кг/м ²)	88,624	88,300	0,324	0,569	0,003
Окружность шеи, см	88,624	87,665	0,959	0,327	0,009
Окружность талии, см	88,624	87,983	0,641	0,424	0,006
ИДС, баллы	88,624	73,248	15,376	<0,001	0,140
ИАГ, соб./час	88,624	81,476	7,148	0,008	0,068
ИНД, соб./час	88,624	66,629	21,995	<0,001	0,194
REM-сон, %	88,624	88,385	0,239	0,625	0,002
Поверхностный сон, %	88,624	88,484	0,140	0,708	0,001
Глубокий сон, %	88,624	86,838	1,785	0,182	0,017
Время на сатурации менее 90%, %	88,624	72,766	15,858	<0,001	0,144
Средняя ночная сатурация, %	88,624	83,030	5,594	0,018	0,0534
Минимальная ночная сатурация, %	88,624	68,556	20,067	<0,001	0,179
Минимальная ночная ЧСС, уд./мин	88,624	88,623	0,001	0,975	0,000
Максимальная ночная ЧСС, уд./мин	88,624	84,307	4,317	0,038	0,041
RHI	88,624	73,618	15,006	<0,001	0,137

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ИДС – индекс дневной сонливости; ИАГ (событий в час (соб./ч)) – индекс апноэ/гипопноэ; ИНД – индекс ночной десатурации; REM-сон – процент времени сна со сновидениями (быстрым движением глаз); ЧСС – частота сердечных сокращений; RHI – индекс реактивной гиперемии.

Возраст
ИМТ
Окружность шеи, см
Окружность талии, см
Сонливость, баллы
Индекс апноэ-гипопноэ, соб/час
Индекс десатураций, соб/час
REM-сон, %
Поверхностный сон, %
Глубокий сон, %
Время на сатурации менее 90%, %
Средняя ночная сатурация, %
Минимальная ночная сатурация, %
Минимальная ночная ЧСС, уд/мин
Максимальная ночная ЧСС, уд/мин
Индекс реактивной гиперемии

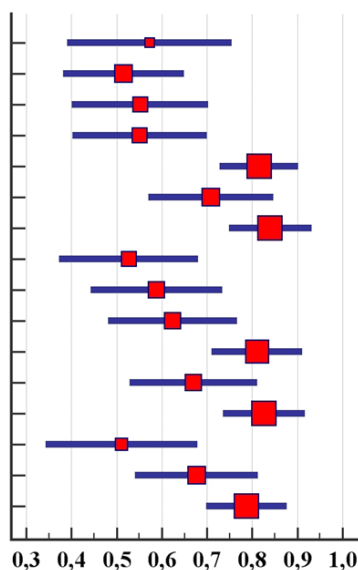


Рис. 1. Интегральные показатели качества модели повышения индекса инсулинорезистентности, где закрашенная (красным цветом) область соответствует величине AUC, линейный сегмент (синий цвет) отображает величину среднеквадратичной ошибки для всех (n = 16) выявленных предикторов инсулинорезистентности.

Примечание: здесь и на рисунке 2: ИМТ – индекс массы тела; REM-сон – процент времени сна со сновидениями (быстрым движением глаз); ЧСС – частота сердечных сокращений. Обозначение «индекс десатурации» на рисунке соответствует термину «индекс ночной десатурации», «сонливость» – «индекс дневной сонливости» в тексте статьи.

Таблица 2

Отношение шансов повышения индекса инсулинорезистентности при ОАС

Переменная	ОШ	95% ДИ	p	правильно классифицировано
Возраст, лет	1,043	0,960 - 1,133	0,317	84,31%
ИМТ (кг/м ²)	1,066	0,851 - 1,336	0,569	84,31%
Окружность шеи, см	1,284	0,758 - 2,176	0,327	84,31%
Окружность талии, см	1,037	0,947 - 1,136	0,424	84,31%
ИДС, баллы	1,662	1,238 - 2,231	<0,001	82,35%
ИАГ, соб./час	1,325	1,071 - 1,639	0,008	84,31%
ИНД, соб./час	1,656	1,253 - 2,190	<0,001	82,35%
REM-сон, %	1,022	0,936 - 1,116	0,625	84,31%
Поверхностный сон, %	1,012	0,952 - 1,076	0,708	84,31%
Глубокий сон, %	0,925	0,823 - 1,040	0,182	84,31%
Время на сатурации менее 90%, %	1,654	1,135 - 2,409	<0,001	84,31%
Средняя ночная сатурация, %	0,669	0,457 - 0,981	0,018	84,31%
Минимальная ночная сатурация, %	0,766	0,651 - 0,901	<0,001	84,31%
Минимальная ночная ЧСС, уд./мин.	1,001	0,929 - 1,079	0,975	84,31%
Максимальная ночная ЧСС, уд./мин.	1,062	1,003 - 1,124	0,038	84,31%
RHI	21,686	1,259 - 373,456	0,034	84,31%

Примечание: ИМТ (кг/м²) – индекс массы тела; ИДС (баллы) – индекс дневной сонливости; ИАГ (соб./час) – индекс апноэ/гипопноэ; ИНД (соб./час) – индекс ночной десатурации; REM-сон (%) – процент времени сна со сновидениями (быстрым движением глаз); ЧСС – частота сердечных сокращений; RHI – индекс реактивной гиперемии; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.

- Возраст, лет
- ИМТ (кг/м²)
- Окружность шеи, см
- Окружность талии, см
- ИДС, баллы
- ИАГ, соб./час
- ИНД, соб./час
- REM-сон, %
- Поверхностный сон, %
- Глубокий сон, %
- Время на сатурации менее 90%, %
- Средняя ночная сатурация, %
- Минимальная ночная сатурация, %
- Минимальная ночная ЧСС, уд./мин.
- Максимальная ночная ЧСС, уд./мин.
- RHI

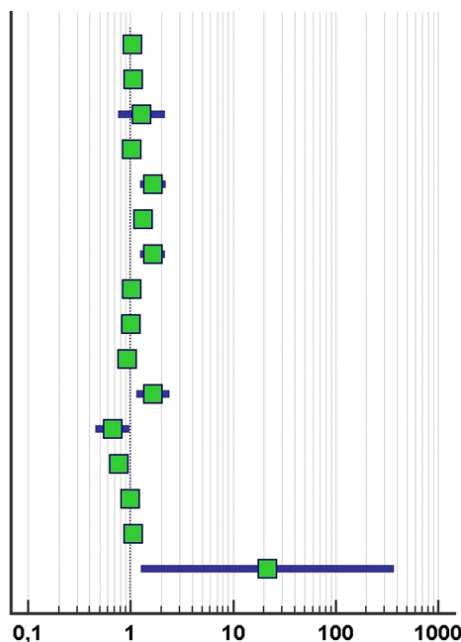


Рис. 2. Схематическое изображение отношения шансов (квадрат) для предикторов инсулинорезистентности с 95% доверительным интервалом (линия), логарифмическая шкала.

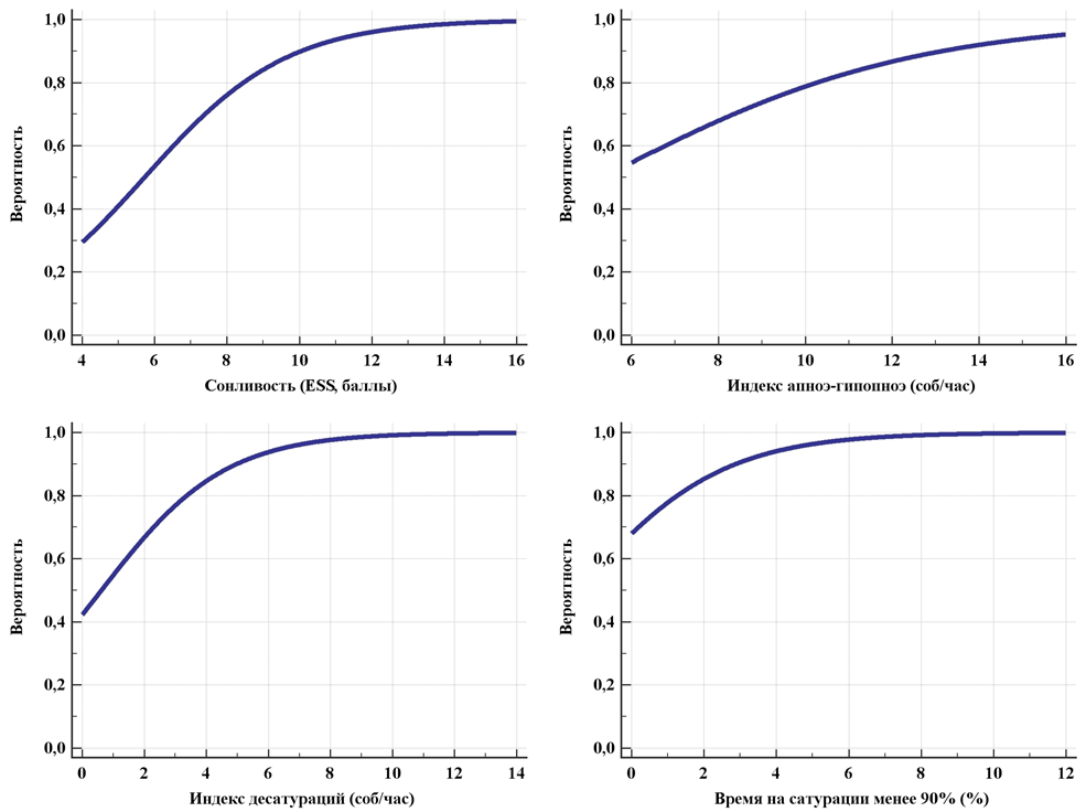


Рис. 3. Вероятность повышения индекса инсулинорезистентности от значения показателя для следующих предикторов: «индекс дневной сонливости/сонливость» (вверху слева), «индекс апноэ/гипопноэ» (вверху справа), «индекс ночной десатурации» (внизу слева), «время на сатурации менее 90%» (внизу справа).

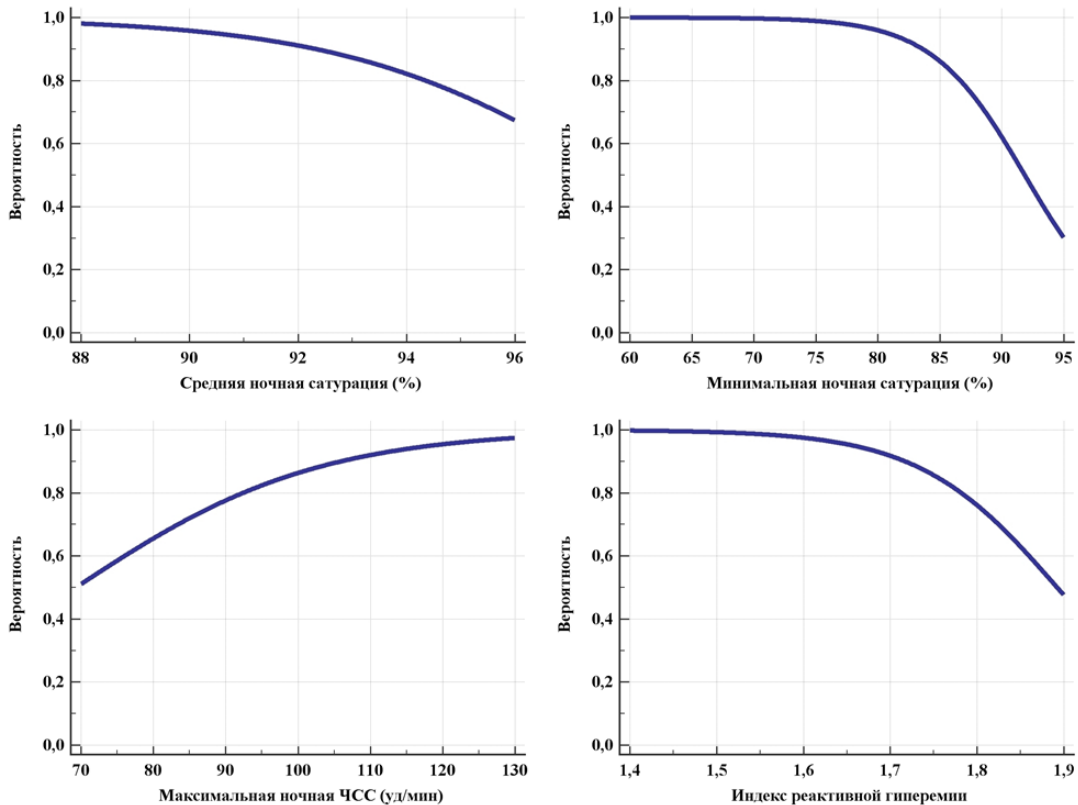


Рис. 4. Вероятность повышения индекса инсулинорезистентности от значения показателя для предикторов: «средняя ночная сатурация» (вверху слева), «минимальная ночная сатурация» (вверху справа), «максимальная ночная ЧСС» (внизу слева), «индекс реактивной гиперемии» (внизу справа).

Далее нами был выполнен поиск показателей с наибольшей чувствительностью и специфичностью, точка отсечения для них, а также рассчитан индекс Юдена для выявления повышения индекса инсулинорезистентности при ОАС лёгкого течения (табл. 3).

В нашем исследовании наилучшими предикторами повышения инсулинорезистентности у пациентов ОАС лёгкой степени оказались (с Se и Sp): 1) избыточная дневная сонливость (ИДС) ≥ 9 баллов (54,65 и 100); 2) индекс апноэ/гипопноэ во сне (ИАГ) ≥ 11 /час (67,44 и 75); 3) индекс ночных десатураций (ИНД) $\geq 3,6$ /час (75,58 и 87,5); 4) время на сатурации менее 90% $\geq 0,9\%$ времени сна (68,6 и 81,25); 5) средняя ночная сатурация $\leq 94\%$ (79,07 и 50); 6) минимальная ночная сатурация $\leq 85\%$ (68,6 и 87,5); 7) максимальная ночная ЧСС ≥ 95 /мин (77,91 и 56,25); 8) индекс реактивной гиперемии (RHI) $\leq 1,7$ (55,81 и 100).

Полученные данные показывают, что симпатическая активация с усилением сосудистого тонуса и стойким повышением артериального давления [6], способствует формированию инсулинорезистентности [7] и может существенно влиять на терапевтическую стратегию даже у пациентов с лёгкой степенью ОАС.

Возможность раннего прогнозирования этих нарушений особенно важна с позиций персонализированного ведения коморбидного пациента. В этом контексте поиск надёжных предикторов инсулинорезистентности и их коррекция на ранних этапах лечения ОАС могут повысить эффективность терапии [13]. Мы сознательно сосредоточили внимание на пациентах с лёгкой степенью ОАС, поскольку именно на этой стадии коррекция инсулинорезистентности потенциально способна обеспечить максимальный клинический эффект за счёт сохранения «сосудистого здоровья» [14].

Необходимо отметить, что в исследованиях последних лет предикторами инсулинорезистентности у пациентов ОАС являлись: 1) индекс жировой ткани (индекс жира) [15]; 2) индекс триглицериды-глюкоза (TyG) [16]; 3) метаболический индекс резистентности к инсулину (METS-IR) [17]; 4) уровень аполипопротеина В/аполипопротеина АI (ApoB/ApoA-I) [18]. Проблема заключается в том, что, на наш взгляд, названные предикторы высокочувствительны у пациентов с выраженными метаболическими нарушениями, в то время как при лёгкой степени ОАС их изучение и клиническая интерпретация существенно затруднены.

Таблица 3

Точки отсечения показателей с наибольшей чувствительностью и специфичностью

Переменная	Индекс Юдена (J)	Точка отсечения показателя	p	Se (%)	Sp (%)
Возраст	0,272	>41	0,444	70,93	56,25
ИМТ (кг/м ²)	0,170	>30,4	0,822	76,74	6,25
Окружность шеи, см	0,068	>43	0,479	25,58	81,25
Окружность талии, см	0,141	>106	0,507	45,35	68,75
ИДС, баллы	0,547	>9	<0,001	54,65	100
ИАГ, соб./час	0,424	>11,2	0,003	67,44	75
ИНД, соб./час	0,631	>3,6	<0,001	75,58	87,5
REM-сон, %	0,119	>26,34	0,735	24,42	87,5
Поверхностный сон, %	0,221	>54,36	0,246	72,09	50
Глубокий сон, %	0,339	$\leq 20,7$	0,095	65,12	68,75
Время на сатурации менее 90%, %	0,499	>0,9	<0,001	68,6	81,25
Средняя ночная сатурация, %	0,291	≤ 94	0,019	79,07	50
Минимальная ночная сатурация, %	0,561	≤ 85	<0,001	68,6	87,5
Минимальная ночная ЧСС, уд/мин	0,142	≤ 50	0,898	76,74	37,5
Максимальная ночная ЧСС, уд/мин	0,342	>95	0,013	77,91	56,25
RHI	0,558	$\leq 1,7$	<0,001	55,81	100

Примечание: ИМТ (кг/м²) – индекс массы тела; ИДС (баллы) – индекс дневной сонливости; ИАГ (соб./час) – индекс апноэ/гипопноэ; ИНД (соб./час) – индекс ночной десатурации; REM-сон (%) – процент времени сна со сновидениями (быстрым движением глаз); ЧСС – частота сердечных сокращений; RHI – индекс реактивной гиперемии, Se – чувствительность, Sp – специфичность.

В нашем исследовании мы подвергли анализу показатели, получаемые в ходе первичного обследования пациента и амбулаторной диагностики ОАС, широко используемые в реальной клинической практике. Корректность создания предсказательной модели подтверждается: 1) значением показателя отрицательного удвоенного значения логарифма функции правдоподобия (-2LL) для выявления наиболее значимых предикторов; 2) установлением χ^2 для предикторов при тестировании нулевой гипотезы о том, что коэффициенты регрессии в модели равны нулю, по крайней мере, один выявленный предиктор статистически значимо связан с зависимой переменной; 3) процентом наблюдений с высокой вероятностью (более 80%), предсказывающим наличие инсулинорезистентности у пациентов ОАС лёгкой степени; 4) графиками вероятности инсулинорезистентности для предикторов (рис. 3, 4).

Наше исследование имеет определённые ограничения. С учётом известных половых различий в клинических проявлениях и метаболических эффектах ОАС, выявленные нами предикторы повышения индекса инсулинорезистентности не могут автоматически распространяться на женщин. Однако, это вполне применимо для мужчин в возрасте 30–55 лет с лёгкой степенью ОАС и метаболическими нарушениями. То есть, к группе наиболее трудоспособного населения. Поэтому

полагаем, что проблему этого вопроса в группе женщин ещё предстоит решить при дальнейшем исследовании.

Заключение

Полученные нами результаты убедительно свидетельствуют о том, что предикторами инсулинорезистентности у пациентов ОАС лёгкой степени могут быть показатели, получаемые в ходе рутинного клинического обследования и компьютерной сомнографии: 1) избыточная дневная сонливость (ИДС); 2) индекс апноэ/гипопноэ во сне (ИАГ); 3) индекс ночных десатураций (ИНД); 4) время на сатурации менее 90%; 5) средняя ночная сатурация; 6) минимальная ночная сатурация; 7) максимальная ночная ЧСС; 8) индекс реактивной гиперемии (РНИ).

Конфликт интересов

Авторы декларирует 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. Lombardi C., Tobaldini E., Montano N., Losurdo A., Parati G. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and cardiovascular system // *Med. Lav.* 2017. Vol.108, №4. P.276–282. <https://doi.org/10.23749/mdl.v108i4.6427>
2. Sateia M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications // *Chest.* 2014. Vol.146, №5. P.1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
3. Lombardi C., Pengo M.F., Parati G. Systemic hypertension in obstructive sleep apnea // *J. Thorac. Dis.* 2018 Vol.10, (Suppl.34). P.S4231–S4243. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.12.57>
4. Floras J.S. Hypertension and sleep apnea // *Can. J. Cardiol.* 2015. Vol.31, №7. P.889–897. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.05.003>
5. Oscullo G., Sapiña-Beltrán E., Torres G., Zaldivar E., Barbé F., Martínez-García M.A. The potential role of obstructive sleep apnoea in refractory hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* 2019. Vol.21, №8. Article number:57. <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0963-6>
6. Jin Z.N., Wei Y.X. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system // *J. Geriatr. Cardiol.* 2016. Vol.13, №4. P.333–343. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.020>
7. Adeva-Andany M.M., Domínguez-Montero A., Castro-Quintela E., Funcasta-Calderón R., Fernández-Fernández C. Hypoxia-induced insulin resistance mediates the elevated cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea: a comprehensive review // *Rev. Cardiovasc. Med.* 2024. Vol.25, №6. Article number:231. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2506231>
8. Chung F., Abdullah H.R., Liao P. STOP-bang questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea // *Chest.* 2016. Vol.149, №3. P.631–638. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0903>
9. Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S., Kuhlmann D.C., Mehra R., Ramar K., Harrod C.G. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline // *J. Clin. Sleep Med.* 2017. Vol.13, №3. P.479–504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
10. Kuvin J.T., Patel A.R., Sliney K.A., Pandian N.G., Sheffy J., Schnall R.P., Karas R.H., Udelsom J.E. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude // *Am. Heart. J.* 2003. Vol.146, №1. P.168–174. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00094-2](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00094-2)
11. Tripathi A., Obata Y., Ruzankin P., Askaryar N., Berkowitz D.E., Steppan J., Barodka V.A. Pulse wave velocity based method to assess the mean arterial blood pressure limits of autoregulation in peripheral arteries // *Front. Physiol.* 2017. Vol.8. Article number:855. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00855>

12. Nick T.G., Campbell K.M. Logistic regression // *Methods Mol. Biol.* 2007. Vol.404. P.273–301. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-530-5_14
13. Kakutani-Hatayama M., Kadoya M., Morimoto A., Miyoshi A., Kosaka-Hamamoto K., Kusunoki Y., Shoji T., Koyama H. Associations of sleep quality, sleep apnea and autonomic function with insulin secretion and sensitivity: HSCAA study // *Metabol. Open.* 2020. Vol.6. Article number:100033. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2020.100033>
14. Chasens E.R., Imes C.C., Kariuki J.K., Luyster F.S., Morris J.L., Di Nardo M.M., Godzik C.M., Jeon B., Yang K. Sleep and metabolic syndrome // *Nurs. Clin. North Am.* 2021. Vol.56, №2. P.203–217. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2020.10.012>
15. Wei R., Gao Z., Xu H., Jiang C., Li X., Liu Y., Zou J., Zhu H., Yi H., Guan J., Yin S. Body fat indices as effective predictors of insulin resistance in obstructive sleep apnea: evidence from a cross-sectional and longitudinal study: BFI as predictors of IR in OSA // *Obes. Surg.* 2021. Vol.31, №5. P.2219–2230. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05261-9>
16. Behnouth A.H., Khalaji A., Ghondagsaz E., Masrouf M., Shokri Varniab Z., Khalaji S., Cannavo A. Triglyceride-glucose index and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis // *Lipids Health Dis.* 2024. Vol.23, №1. Article number:4. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02005-3>
17. Yang W., Cai X., Hu J., Wen W., Mulalibieke H., Yao X., Yao L., Zhu Q., Hong J., Luo Q., Liu S., Li N. The metabolic score for insulin resistance (METS-IR) predicts cardiovascular disease and its subtype in patients with hypertension and obstructive sleep apnea // *Clin. Epidemiol.* 2023. Vol.15. P.177–189. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S395938>
18. Li X., Wang F., Xu H., Qian Y., Zou J., Yang M., Zhu H., Yi H., Guan J., Yin S. Interrelationships among common predictors of cardiovascular diseases inpatients of OSA: a large-scale observational study // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2020. Vol.30, №1. P.23–32. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.07.016>

REFERENCES

1. Lombardi C., Tobaldini E., Montano N., Losurdo A., Parati G. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and cardiovascular system. *Med. Lav.* 2017; 108(4):276–282. <https://doi.org/10.23749/mdl.v108i4.6427>
2. Sateia M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014; 146(5):1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
3. Lombardi C., Pengo M.F., Parati G. Systemic hypertension in obstructive sleep apnea. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10(Suppl 34):S4231–S4243. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.12.57>
4. Floras J.S. Hypertension and sleep apnea. *Can. J. Cardiol.* 2015; 31(7):889–897. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.05.003>
5. Oscullo G., Sapiña-Beltrán E., Torres G., Zaldivar E., Barbé F., Martínez-García M.A. The potential role of obstructive sleep apnoea in refractory hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2019; 21(8):57. <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0963-6>
6. Jin Z.N., Wei Y.X. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J. Geriatr. Cardiol.* 2016; 13(4):333–343. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.020>
7. Adeva-Andany M.M., Domínguez-Montero A., Castro-Quintela E., Funcasta-Calderón R., Fernández-Fernández C. Hypoxia-induced insulin resistance mediates the elevated cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea: a comprehensive review. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2024; 25(6):231. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2506231>
8. Chung F., Abdullah H.R., Liao P. STOP-bang questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest* 2016; 149(3):631–618. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0903>
9. Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S., Kuhlmann D.C., Mehra R., Ramar K., Harrod C.G. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med.* 2017; 13(3):479–504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
10. Kuvvin J.T., Patel A.R., Sliney K.A., Pandian N.G., Sheffy J., Schnell R.P., Karas R.H., Udelson J.E. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am. Heart J.* 2003; 146(1):168–174. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00094-2](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00094-2)
11. Tripathi A., Obata Y., Ruzankin P., Askaryar N., Berkowitz D.E., Stepan J., Barodka V. A pulse wave velocity based method to assess the mean arterial blood pressure limits of autoregulation in peripheral arteries. *Front. Physiol.* 2017; 8:855. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00855>
12. Nick T.G., Campbell K.M. Logistic regression. *Methods Mol. Biol.* 2007; 404:273–301. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-530-5_14
13. Kakutani-Hatayama M., Kadoya M., Morimoto A., Miyoshi A., Kosaka-Hamamoto K., Kusunoki Y., Shoji T., Koyama H. Associations of sleep quality, sleep apnea and autonomic function with insulin secretion and sensitivity: HSCAA study. *Metabol. Open* 2020; 6:100033. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2020.100033>
14. Chasens E.R., Imes C.C., Kariuki J.K., Luyster F.S., Morris J.L., Di Nardo M.M., Godzik C.M., Jeon B., Yang K. Sleep and metabolic syndrome. *Nurs. Clin. North Am.* 2021; 56(2):203–217. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2020.10.012>
15. Wei R., Gao Z., Xu H., Jiang C., Li X., Liu Y., Zou J., Zhu H., Yi H., Guan J., Yin S. Body fat indices as effective

predictors of insulin resistance in obstructive sleep apnea: evidence from a cross-sectional and longitudinal study: BFI as predictors of IR in OSA. *Obes. Surg.* 2021; 31(5):2219–2230. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05261-9>

16. Behnoush A.H., Khalaji A., Ghondagsaz E., Masrouf M., Shokri Varniab Z., Khalaji S., Cannavo A. Triglyceride-glucose index and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2024; 23(1):4. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02005-3>

17. Yang W., Cai X., Hu J., Wen W., Mulalibieke H., Yao X., Yao L., Zhu Q., Hong J., Luo Q., Liu S., Li N. The metabolic score for insulin resistance (METS-IR) predicts cardiovascular disease and its subtype in patients with hypertension and obstructive sleep apnea. *Clin. Epidemiol.* 2023; 15:177–189. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S395938>

18. Li X., Wang F., Xu H., Qian Y., Zou J., Yang M., Zhu H., Yi H., Guan J., Yin S. Interrelationships among common predictors of cardiovascular diseases inpatients of OSA: A large-scale observational study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2020; 30(1):23–32. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.07.016>

Информация об авторах:

Author information:

Владислав Семёнович Боровицкий, д-р мед. наук, главный научный сотрудник Федерального казённого учреждения «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний»; ORCID: <http://orcid.org/0009-0007-5964-7051>; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Vladislav S. Borovitsky, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Federal State Institution "Research Institute of the Federal Penitentiary Service"; ORCID: <http://orcid.org/0009-0007-5964-7051>; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Сергей Львович Бабак, д-р мед. наук, доцент, врач-пульмонолог, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6571-1220>; e-mail: sergbabak@mail.ru

Sergey L. Babak, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Pulmonologist, Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology of the N.A. Semashko Scientific Research Institute of Clinical Medicine of the Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6571-1220>; e-mail: sergbabak@mail.ru

Марина Валентиновна Горбунова, д-р мед. наук, врач-пульмонолог, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2039-0072127006>; e-mail: mgorb@mail.ru

Marina V. Gorbunova, MD, PhD, DSc (Med.), Pulmonologist, Associate Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology, N.A. Semashko Scientific Research Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2039-0072127006>; e-mail: mgorb@mail.ru

Поступила 10.03.2026
Принята к печати 27.04.2026

Received March 10, 2026
Accepted April 27, 2026

УДК 575.21:612.118.7(616.12-005-008.64:616-053.84)]«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-56-65

ФЕНОТИП МОНОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С COVID-19 И РАЗВИВШЕЙСЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

А.С.Шульга^{1,2}, И.А.Андриевская², К.С.Лязгиан²

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Пандемия COVID-19 показала высокую частоту внелегочных осложнений, среди которых лидируют кардио- и цереброваскулярные события. Особую значимость приобретает рост числа тяжелых сердечно-сосудистых патологий у пациентов молодого возраста без кардиального анамнеза. **Цель.** Изучить особенности фенотипа моноцитов периферической крови у пациентов молодого возраста (18–45 лет) с COVID-19 и развившейся сердечно-сосудистой патологией (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения). **Материалы и методы.** В проспективное исследование были включены 202 человека: 28 условно здоровых лиц (контрольная группа), 143 пациента с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией без осложнений, 19 – с острым инфарктом миокарда и 12 – с острым нарушением мозгового кровообращения. Иммунофенотипирование проводили методом многопараметрической проточной цитометрии с определением экспрессии маркеров CD14, HLA-DR, CD11b, CD206, FcγRII, TNFR1, TNFR2, CD68, TRAIL и TGFβ₁. Статистическую обработку данных выполняли с применением непараметрического критерия Краскела-Уоллиса. **Результаты.** У пациентов с COVID-19 выявлялось достоверное снижение экспрессии HLA-DR на моноцитах 79,0 (76,0; 83,7)% против 93,4 (90,9; 96,6)% в группе контроля ($p < 0,001$) и прогрессирующее повышение маркера альтернативной активации CD206 ($p < 0,001$). Был зафиксирован дисбаланс рецепторов TNF-α: избирательное повышение уровня TNFR1 при остром инфаркте миокарда и стабильный рост экспрессии TNFR2 относительно контроля ($p < 0,001$). Уровни TRAIL и TGFβ₁ были достоверно повышены во всех группах пациентов, перенесших COVID-19, достигая максимума при сосудистых осложнениях ($p < 0,001$). **Заключение.** Новая коронавирусная инфекция у молодых пациентов индуцирует стойкую дисрегуляцию моноцитарного фенотипа, проявляющуюся снижением экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, сдвигом в сторону репаративно-фибротического профиля и дисбалансом про- и противовоспалительных рецепторов. Выявленные изменения фенотипа моноцитов могут рассматриваться как дифференциальные иммунологические маркеры, ассоциированные с развитием острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

Ключевые слова: моноциты, фенотип, проточная цитометрия, новая коронавирусная инфекция, сердечно-сосудистые осложнения, молодые пациенты, иммунное воспаление.

PHENOTYPE OF PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES IN YOUNG PATIENTS WITH COVID-19 AND DEVELOPED CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

A.S.Shulga^{1,2}, I.A.Andrievskaya², K.S.Lyazgiyan²

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

Контактная информация

Андрей Сергеевич Шульга, врач-сердечно-сосудистый хирург, клиника кардиохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения 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., Андриевская И.А., Лязгиан К.С. Фенотип моноцитов периферической крови пациентов молодого возраста с COVID-19 и развившейся сердечно-сосудистой патологией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.100. С.56–65. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-56-65

For citation:

Shulga A.S., Andrievskaya I.A., Lyazgiyan K.S. Phenotype of peripheral blood monocytes in young patients with COVID-19 and developed cardiovascular pathology. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniá* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (100):56–65 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-56-65

³Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The COVID-19 pandemic has revealed a high incidence of extrapulmonary complications, with cardiovascular and cerebrovascular events being the most prevalent. Of particular concern is the rising number of severe cardiovascular pathologies in young patients without prior cardiac history. **Aim.** To investigate the phenotypic characteristics of peripheral blood monocytes in young patients (18–45 years) with COVID-19 and subsequent cardiovascular pathology (acute myocardial infarction or acute cerebrovascular accident). **Materials and methods.** A prospective study included 202 participants: 28 apparently healthy individuals (control group), 143 patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection without complications, 19 with acute myocardial infarction, and 12 with acute cerebrovascular accident. Immunophenotyping was performed using multiparameter flow cytometry to assess the expression of CD14, HLA-DR, CD11b, CD206, FcγRII, TNFR1, TNFR2, CD68, TRAIL, and TGFβ₁. Statistical analysis was carried out using the non-parametric Kruskal-Wallis test. **Results.** Patients with COVID-19 exhibited significantly reduced HLA-DR expression on monocytes—79.0 (76.0; 83.7)% compared to 93.4 (90.9; 96.6)% in controls ($p < 0.001$)—alongside a progressive increase in the alternative activation marker CD206 ($p < 0.001$). A TNF-α receptor imbalance was observed: selective elevation of TNFR1 specifically in acute myocardial infarction and consistently increased TNFR2 expression across all patient groups relative to controls ($p < 0.001$). Levels of TRAIL and TGFβ₁ were significantly elevated in all post-COVID patient groups, reaching their highest values in those with vascular complications ($p < 0.001$). **Conclusion.** In young patients, SARS-CoV-2 infection induces persistent dysregulation of the monocyte phenotype, characterized by reduced expression of major histocompatibility complex class II molecules, a shift toward a reparative-fibrotic profile, and an imbalance between pro- and anti-inflammatory receptors. These phenotypic alterations may serve as differential immunological markers associated with the development of acute cardiovascular and cerebrovascular complications.

Key words: monocytes, phenotype, flow cytometry, coronavirus disease 2019, cardiovascular complications, young patients, immune inflammation.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), инициированная вирусом SARS-CoV-2, кардинально трансформировала современные представления о системном поражении организма при респираторных вирусных заболеваниях. Несмотря на первоначальную клиническую ориентацию на патологию дыхательной системы и развитие острого респираторного дистресс-синдрома, накапливающиеся данные свидетельствуют о высокой частоте и тяжести внелегочных осложнений, среди которых доминируют острые кардиоваскулярные и цереброваскулярные события [1, 2]. Международные мультицентровые регистры в настоящее время демонстрируют устойчивый рост частоты острого инфаркта миокарда (ОИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по сравнению с доковидным периодом. Особую клиническую и эпидемиологическую тревогу вызывает выраженное смещение профиля заболеваемости в сторону пациентов молодого возраста (18–45 лет), ранее не имевших верифицированного кардиального или цереброваскулярного анамнеза [3, 4]. В данной возрастной когорте, где классические факторы атеросклеротического риска часто отсутствуют или минимально выражены, развитие острых сосудистых патологий на фоне респираторной инфекции указывает на принципиально иные, преимущественно иммуноопосредованные и тромбовоспалительные механизмы патогенеза, требующие глубокого изучения [5, 6].

Механизм развития постковидных сосудистых патологий носит мультифакторный характер и не сводится к традиционным моделям дестабилизации атеросклеротических бляшек. Ключевыми звеньями выступают: прямое цитопатическое действие вируса на

эндотелиальные клетки посредством связывания спайк-белка с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 и нейропилина-1, приводящее к дестабилизации гликокаликса, повышению сосудистой проницаемости и запуску каскада эндотелиопатии [7]; системная гиперкоагуляция, опосредованная активацией тромбоцитов, высвобождением внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs) и формированием микротромбов в микроциркуляторном русле [8]; а также глубокая дисрегуляция врожденного и адаптивного иммунитета, характеризующаяся хронической антигенной стимуляцией и феноменом «тренированного иммунитета» [9]. В условиях острого системного воспаления происходит массивная активация моноцитарно-макрофагальной системы. Моноциты периферической крови представляют собой пластичную популяцию врожденного иммунитета, способную к быстрой миграции в очаги повреждения, дифференцировке в макрофаги или дендритные клетки и модуляции локального микроокружения через секрецию цитокинов, хемокинов и медиаторов разрешения воспаления [10, 11]. При неосложненном течении COVID-19 доминирует провоспалительная активация, сопровождающаяся массивным выбросом интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α (TNF-α), интерлейкина-1β и хемокина CCL2. Однако при развитии ОИМ и ОНМК патогенез смещается в сторону дисрегуляции процессов репарации, фиброгенеза и локальной иммуносупрессии, что находит прямое отражение в поверхностной и внутриклеточной экспрессии специфических маркеров моноцитов [12, 13].

В настоящее время особое внимание уделяется маркерам, отражающим баланс между провоспалительной

активацией и репаративными процессами. Снижение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR) на моноцитах традиционно рассматривается как индикатор «иммунного паралича», ассоциированный с нарушением презентации антигенов, ослаблением активации CD4⁺ Т-лимфоцитов и персистенцией воспалительного стимула [14, 15]. Одновременное повышение экспрессии рецептора маннозы (CD206) и лизосомального гликопротеина (CD68) свидетельствует о переходе клеток в альтернативный, репаративно-противовоспалительный фенотип. В условиях острой ишемии миокарда или головного мозга избыточная M2-поляризация макрофагов, направленная на подавление воспаления и восстановление тканей, способствует патологическому фиброгенезу: в миокарде это проявляется замещением сократительных элементов коллагеном I и III типов и снижением комплаенса желудочков, в мозге – глияльным рубцеванием, нарушением синаптической пластичности и ограничением регенерации нейронов [16, 17]. Важную роль играет дисбаланс рецепторов TNF- α (TNFR1/TNFR2), определяющий вектор клеточного ответа: проапоптотический (TNFR1) или пролиферативно-репаративный (TNFR2) [18]. Кроме того, экспрессия лиганда, индуцирующего апоптоз (TRAIL) и трансформирующего фактора роста β_1 (TGF β_1), коррелирует с активностью фиброгенеза и модуляцией локального иммунного ответа в тканях миокарда и цереброваскулярном русле [19, 20]. Рецептор Fc γ RII, участвующий в клиренсе иммунных комплексов, также демонстрирует значимую модуляцию при системных вирусных инфекциях, влияя на скорость разрешения воспаления и предотвращение антителизависимого усиления инфекции [21, 22].

Несмотря на активное изучение иммунопатогенеза COVID-19, детальный сравнительный анализ фенотипа моноцитов у пациентов молодого возраста с конкретными постковидными сосудистыми осложнениями остаётся фрагментарным. Существующие исследования преимущественно объединяют различные кардиоваскулярные исходы в единую группу или фокусируются исключительно на биохимических маркерах повреждения миокарда и мозга (тропонины, D-димер, С-реактивный белок), не раскрывая иммунологических особенностей моноцитарного звена [23, 24]. Неясно, какие именно изменения экспрессии поверхностных и внутриклеточных маркеров ассоциированы с развитием ОИМ по сравнению с ОНМК, и могут ли они служить ранними иммунологическими предикторами риска в клинической практике. Отсутствие стандартизированных протоколов многопараметрической проточной цитометрии в данной возрастной когорте затрудняет стратификацию пациентов, прогнозирование исходов и выбор целевой иммуномодулирующей терапии. Выявление специфических иммунологических паттернов, дифференцирующих кардиальные и цереброваскулярные осложнения, пред-

ставляет собой актуальную задачу трансляционной медицины, имеющую прямое отношение к оптимизации ведения пациентов в остром периоде инфекции [25, 26].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей фенотипа моноцитов периферической крови у пациентов молодого возраста (18–45 лет) с COVID-19 и развившейся сердечно-сосудистой патологией (ОИМ, ОНМК) для выявления потенциальных иммунологических маркеров, ассоциированных с развитием острых сосудистых осложнений, и обоснования возможности их использования для ранней стратификации риска в клинической практике.

Материалы и методы исследования

Исследование носило проспективный наблюдательный характер. Набор клинического материала осуществлялся в 2023–2024 гг. на базе инфекционного стационара Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница». Работа выполнялась в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и получила официальное одобрение локальной комиссии по биомедицинской этике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от 20.10.2021). От каждого участника было получено добровольное письменное информированное согласие на включение в исследование и обработку биометрических данных.

Исследование включало лиц в возрасте 18–45 лет с лабораторно подтверждённым диагнозом новой коронавирусной инфекции (положительный результат полимеразной цепной реакции на РНК SARS-CoV-2), госпитализированных в первые 5 суток от манифестации клинических симптомов. Течение инфекции классифицировалось как среднетяжёлое: наличие внебольничной полисегментарной пневмонии, сатурация кислорода (SpO₂) \geq 93%, объём поражения лёгочной паренхимы по данным компьютерной томографии (КТ) 1–2 балла согласно актуальным Временным методическим рекомендациям Минздрава РФ по профилактике, диагностике и лечению COVID-19.

На основании характера сердечно-сосудистых осложнений были сформированы четыре когорты: контрольная группа (n = 28) – условно здоровые лица сопоставимого возраста без признаков текущей или перенесённой коронавирусной инфекции и верифицированной сердечно-сосудистой патологии; группа COVID-19 без осложнений (n = 143) – пациенты с подтверждённой инфекцией без документированных сердечно-сосудистых нарушений в период госпитализации; группа COVID-19 и ОИМ (n = 19) – пациенты с острым инфарктом миокарда (МКБ-10:

I21), подтверждённым повышением кардиоспецифических тропонинов и изменениями сегмента ST на ЭКГ (электрокардиограмма); группа COVID-19 и ОНМК (n = 12) – пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения (МКБ-10: I63), диагностированным по клиническим и нейровизуализационным критериям.

Критериями исключения являлись: предшествующий анамнез ишемической болезни сердца, перенесённый ранее инфаркт миокарда, реваскуляризация

коронарных артерий, хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), онкологическая патология любой локализации, ВИЧ-инфекция. Демографические и клинические характеристики когорт не имели статистически значимых различий по полу (все пациенты – мужчины), возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и исходной степени тяжести респираторного синдрома (табл. 1).

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики исследуемых когорт

Параметр	Контроль n = 28	COVID-19 n = 143	COVID-19 и ОИМ n = 19	COVID-19 и ОНМК n = 12	p
Возраст, лет	34,0 (29,0; 39,0)	35,0 (30,0; 41,0)	36,0 (31,0; 42,0)	37,0 (32,0; 43,0)	p ₁ = 0,521; p ₂ = 0,384; p ₃ = 0,297; p ₄ = 0,612; p ₅ = 0,445; p ₆ = 0,728
ИМТ, кг/м ²	24,3 (22,1; 26,8)	25,1 (22,8; 27,4)	25,8 (23,5; 28,1)	26,2 (24,0; 28,9)	p ₁ = 0,412; p ₂ = 0,287; p ₃ = 0,219; p ₄ = 0,534; p ₅ = 0,398; p ₆ = 0,671
SpO ₂ при поступлении, %	98,0 (97,0; 99,0)	95,0 (94,0; 96,0)	94,0 (93,0; 95,0)	94,0 (92,0; 95,0)	p ₄ = 0,287; p ₅ = 0,198; p ₆ = 0,812
Объём поражения лёгких по КТ, баллы	—	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	p ₄ = 0,721; p ₅ = 0,187; p ₆ = 0,294

Примечание: здесь и далее: p – уровень статистической значимости различий между: p₁ – группой контроля и группой пациентов с COVID-19; p₂ – группой контроля и группой пациентов с COVID-19 и ОИМ; p₃ – группой контроля и группой пациентов с COVID-19 и ОНМК; p₄ – группой пациентов с COVID-19 и группой пациентов с COVID-19 и ОИМ; p₅ – группой пациентов с COVID-19 и группой пациентов с COVID-19 и ОНМК; p₆ – группой пациентов с COVID-19 и ОИМ и группой пациентов с COVID-19 и ОНМК.

Периферическую венозную кровь забирали в утренние часы натощак, не позднее 72 часов от момента поступления в стационар. Образцы помещали в вакуумные системы с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) в качестве антикоагулянта. Выделение мононуклеарных клеток проводили методом стандартного градиентного центрифугирования с использованием среды Ficoll-Paque PLUS плотностью 1,077 г/мл (Cytiva, Швеция) при 400×g в течение 30 минут при температуре 20–22 °С. Интерфейсное кольцо клеток дважды отмывали фосфатно-солевым буфером (PBS, pH 7,4) при 300×g в течение 10 минут для удаления тромбоцитов и остатков градиента.

Иммунофенотипирование осуществляли на многопараметрическом цитометре BD FACSCanto II (Becton Dickinson, США). Для окрашивания применяли панель флуорохром-конъюгированных моноклональных антител (BioLegend, США), специфичных к поверхностным и внутриклеточным антигенам моноцитарного ряда: CD14 (маркер дифференцировки моноцитов), HLA-DR, CD11b (интегрин альфа-M), CD206, CD68, FcγRII (поверхностный рецептор гликопротеина), TNFR1 (CD120a), TNFR2 (CD120b), TRAIL (CD253) и TGFβ₁. Идентификацию моноцитарной популяции

проводили по gating-стратегии, основанной на экспрессии CD14⁺CD11b⁺ и параметрах прямого/бокового светорассеяния (FSC/SSC). Анализ фенотипических характеристик выполняли в программном пакете BD FACSDiva™ v8.0 (Becton Dickinson, США).

Статистический анализ. Обработку данных проводили с использованием пакета IBM SPSS Statistics v28.0 (IBM Corporation, США). Проверку распределения количественных признаков на нормальность осуществляли по критерию Шапиро–Уилка; ввиду отклонения от нормальности использовали непараметрические методы. Результаты представлены в формате Me (Q25; Q75) (медиана и межквартильный размах). Для сравнения независимых групп применяли критерий Краскела–Уоллиса. Пороговым уровнем статистической значимости принимали двустороннее значение p < 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ фенотипа моноцитов периферической крови (табл. 2) выявил достоверные различия в экспрессии ключевых маркеров между исследуемыми когортами (критерий Краскела–Уоллиса, p < 0,001).

Таблица 1

Фенотип моноцитов периферической крови у пациентов молодого возраста

Маркер	Контроль (n = 28)	COVID-19 (n = 143)	COVID-19 и ОИМ (n = 19)	COVID-19 и ОНМК (n = 12)	p
CD14,%	93,9 (91,5; 94,6)	75,2 (73,9; 76,4)	76,7 (74,3; 79,9)	80,0 (77,1; 88,3)	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 < 0,05$; $p_6 > 0,05$
HLA-DR, %	93,4 (90,9; 96,6)	79,0 (76,0; 83,7)	80,6 (77,0; 83,1)	79,3 (75,5; 89,4)	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 < 0,05$
CD11b, %	75,9 (73,6; 77,9)	80,4 (72,4; 82,0)	82,3 (73,3; 82,0)	82,3 (73,3; 83,5)	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$
CD206, %	4,4 (4,1; 5,5)	7,9 (7,1; 8,7)	10,7 (10,0; 11,5)	10,7 (10,0; 11,5)	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$; $p_4 < 0,001$; $p_5 < 0,001$; $p_6 > 0,05$
FcγRII, %	89,8 (89,2; 90,7)	93,6 (92,4; 94,5)	94,4 (93,8; 95,1)	94,3 (93,7; 94,6)	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$; $p_4 < 0,05$; $p_5 < 0,05$; $p_6 > 0,05$
TNFR2, %	13,8 (10,5; 15,1)	41,8 (37,0; 45,7)	65,8 (61,7; 69,3)	44,3 (39,3; 47,9)	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$; $p_4 < 0,001$; $p_5 > 0,05$; $p_6 < 0,001$
TNFR1, %	62,3 (56,7; 64,9)	62,3 (56,0; 64,2)	78,6 (74,7; 84,1)	62,8 (61,5; 67,4)	$p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,001$; $p_3 > 0,05$; $p_4 < 0,001$; $p_5 > 0,05$; $p_6 < 0,001$
CD68, %	22,0 (18,0; 24,4)	50,4 (46,8; 64,6)	48,7 (46,0; 52,4)	48,5 (46,4; 51,4)	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$
TRAIL, %	14,0 (11,7; 14,6)	55,5 (53,2; 57,3)	59,0 (57,8; 61,9)	61,3 (59,0; 63,8)	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$; $p_4 < 0,001$; $p_5 < 0,001$; $p_6 < 0,05$
TGFβ ₁ , %	3,7 (3,0; 5,2)	11,4 (9,3; 12,6)	17,9 (14,8; 19,8)	15,4 (12,9; 16,5)	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$; $p_4 < 0,001$; $p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$

Экспрессия HLA-DR была достоверно снижена в 1,2 раза у пациентов из группы с COVID-19 по сравнению с контролем ($p < 0,001$). При развитии ОИМ и ОНМК уровень HLA-DR сохранялся на сопоставимых с группой COVID-19 без сердечно-сосудистых осложнений цифрах. Экспрессия маркера CD14 также демонстрировала уменьшение в 1,2 раза при инфицировании SARS-CoV-2 по сравнению с контролем. В группах с сердечно-сосудистыми осложнениями значение этого маркера было в 1,2 раза ниже, чем в контроле, при этом достоверное различие с группой пациентов только с COVID-19 отмечалось лишь для цереброваскулярной когорты. Полученные данные согласуются с формированием феномена «иммунного паралича» при тяжёлых вирусных инфекциях. Стойкое подавление экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса отражает нарушение антигенпрезентирующей функции моноцитов, что способствует персистенции

воспалительного стимула, снижению эффективности клиренса вирусных частиц и формированию хронического системного воспаления [15, 16]. Отсутствие значимого восстановления HLA-DR при сосудистых осложнениях может указывать на сохранение иммуносупрессивного профиля моноцитарного звена даже в условиях массивного тканевого некроза, что способно препятствовать адекватному разрешению ишемического повреждения и поддержанию длительного эндотелиального стресса.

Рецептор маннозы (CD206) демонстрировал чёткую прогрессию роста экспрессии от контроля к осложнениям. В группе пациентов только с COVID-19 показатель был в 1,8 раза выше, чем в контроле. При развитии ОИМ и ОНМК значение его в 2,4 раза превышало показатели контрольной группы и достоверно отличалось от группы пациентов только с COVID-19. Лизосомальный гликопротеин CD68, отражающий фа-

гоцитарную активность и макрофагальную дифференцировку, также был стабильно повышен при патологии: в группе только с COVID-19 показатель был в 2,3, а в группах ОИМ и ОНМК в 2,2 раза больше, чем в контроле. Указанный сдвиг в сторону альтернативной (M2) активации моноцитов свидетельствовал о переходе клеток в репаративно-фибротический фенотип. В условиях острой ишемии миокарда или головного мозга избыточная M2-поляризация, опосредованная CD206, направлена на фагоцитоз клеточного детрита и подавление локального воспаления, однако при длительном воздействии инициирует патологический фиброгенез, замещение функционирующей ткани соединительнотканскими элементами и ремоделирование сосудистой стенки [17, 18]. Параллельно стабильно высокий уровень CD68 может подтверждать не дифференцирующий тип сосудистого осложнения, а напряжённый фагоцитарный процесс, необходимый для очищения зон некроза. Это подчёркивает универсальность данного маркера как индикатора общей тканевой реакции на повреждение.

Дисбаланс рецепторов TNF- α выявил принципиальные различия между кардиальным и цереброваскулярным повреждением. При COVID-19 без сопутствующих патологий экспрессия сигнального рецептора TNFR2 превышала контрольные значения в 3,0 раза. Пик концентрации наблюдался у пациентов с ОИМ: показатель оказался больше контроля в 4,8 раза и в 1,6 раза превзошел уровень группы без осложнений. В случае с ОНМК значение выросло в 3,2 раза относительно нормы, фактически сравнявшись с данными пациентов только с коронавирусной инфекцией. Проапоптотический рецептор TNFR1 напротив, демонстрировал избирательный подъем исключительно при инфаркте миокарда. Его параметры увеличились в 1,3 раза по сравнению как с контрольной группой, так и с изолированным течением COVID-19. При ОНМК значение не отличалось от показателей группы контроля и группы пациентов с COVID-19. Соотношение TNFR2/TNFR1 при ОИМ создаёт профиль, сочетающий мощные репаративные сигналы с активацией апоптотических путей [19]. Это может отражать попытку организма ограничить зону ишемического некроза в миокарде за счёт программированной гибели повреждённых кардиомиоцитов, одновременно стимулируя выживание и пролиферацию резидентных клеток через TNFR2. Преобладание TNFR2 при стабильном TNFR1 может указывать на смещение баланса в сторону нейропротекции и ангиогенеза без выраженной активации клеточной смерти, что согласуется с данными о роли TNFR2 в сохранении гематоэнцефалического барьера и поддержании клеточного гомеостаза в условиях гипоксии [20].

Уровни TRAIL и TGF β_1 продемонстрировали максимальную прогностическую ценность для дифференциации осложнений. Экспрессия TRAIL при COVID-19, не осложненным сердечно-сосудистой па-

тологией, была в 4,0 раза выше, чем в контроле, достоверно превышая значения группы пациентов только с COVID-19. В группах ОИМ и ОНМК значения показателя превышали контрольные цифры в 4,2 и 4,4 раза соответственно. Аналогичная динамика прослеживалась и для TGF β_1 : в группе изолированного COVID-19 его уровень в 3,1 раза превосходил норму. При развитии ОИМ и ОНМК зафиксирован подъем в 4,8 и 4,2 раза относительно контроля, при этом в случае инфаркта миокарда наблюдался достоверный рост параметров в сравнении с неосложненным течением инфекции. TRAIL традиционно рассматривается как индуктор апоптоза, однако на моноцитах он выполняет преимущественно иммуномодуляторную функцию, подавляя избыточную активацию Т-лимфоцитов и способствуя разрешению воспаления через переключение на M2-фенотип [21]. Резкий рост TRAIL и TGF β_1 при острых нарушениях кровообращения подтверждает активацию главного профибротического каскада. TGF β_1 ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток, стимулирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты и подавляет локальный иммунный ответ, создавая условия для хронизации воспаления и структурного ремоделирования сосудов [21, 22]. Более выраженное повышение TGF β_1 при ОИМ может указывать на более агрессивный фиброгенный ответ в миокарде по сравнению с церебральной тканью, где регуляция рубцевания носит более контролируемый характер из-за высокой плотности глиальных структур.

Экспрессия молекулы адгезии CD11b была повышена во всех патологических группах относительно контроля: в группе пациентов только с COVID-19 показатель был в 1,1 раза выше, чем в контроле, при этом различия между группой инфекции без осложнений и с осложнениями отсутствовали, что может свидетельствовать о готовности к трансмиграции популяции моноцитов независимо от локализации ишемии. Уровень рецептора Fc γ RII также демонстрировал стабильное повышение: во всех патологических группах значение было в 1,04–1,05 раза больше, чем в контроле. Достоверное, хотя и клинически умеренное, увеличение показателя при осложнениях относительно группы COVID-19 без сердечно-сосудистых осложнений может быть связано с необходимостью усиленного клиренса циркулирующих иммунных комплексов «спайк-белок – антитело» и продуктов дегградации тканей, образующихся в зонах некроза [23, 24].

Совокупность полученных данных позволяет сформировать иммунологический профиль моноцитов, ассоциированный с развитием острых сосудистых осложнений у пациентов молодого возраста на фоне COVID-19. Ключевым патогенетическим звеном выступает сохранение иммуносупрессии на фоне резкой активации репаративно-фибротических путей. При этом кардиальное повреждение характеризовалось уникальным сочетанием максимальной активации TNFR2 и избирательным повышением TNFR1, что от-

ражает сложный баланс между пролиферативной репарацией и контролируемым апоптозом в миокарде. Развитие ОНМК на фоне COVID-19 сопровождалось менее выраженным сдвигом рецепторов TNF- α , но значимым ростом экспрессии TGF β_1 и TRAIL, что указывает на доминирование иммуномодуляторных и фиброгенных механизмов при сохранении относительно стабильного апоптотического фона. Полученные результаты согласуются с современными представлениями о моноцитарно-макрофагальной системе как о ключевом звене системного воспаления, инициирующего эндотелиальную дисфункцию, микротромбоз и сосудистое ремоделирование при COVID-19 [7, 8]. Снижение HLA-DR отражает функциональное истощение антиген-презентирующей функции, способствующее персистенции воспалительного стимула и хронизации эндотелиопатии [15, 16]. Сдвиг в сторону альтернативной активации клеток, с одной стороны, направлен на ограничение первичного тканевого повреждения, а с другой – создаёт предикторы для избыточного отложения коллагена и развития диастолической дисфункции миокарда [17, 18]. Дисбаланс рецепторов TNF- α формирует микроокружение, благоприятствующее выживанию активированных моноцитов в очагах ишемии, что поддерживает локальную продукцию медиаторов воспаления и способствует прогрессированию микротромбоза [19]. В клинической практике комбинированное определение экспрессии TNFR1, TGF β_1 и CD206 в первые сутки госпитализации может служить инструментом ранней стратификации риска развития инфаркта миокарда или инсульта у молодых пациентов с лабораторно подтверждённой коронавирусной инфекцией. Терапевтические стратегии, направленные на селективную модуляцию моноцитарного звена без подавления системного про-

тивовирусного ответа, открывают новые возможности для предотвращения ремоделирования сердечно-сосудистой системы при COVID-19.

Заключение

Новая коронавирусная инфекция у пациентов молодого возраста сопровождается характерными изменениями моноцитарного звена, проявляющимися снижением экспрессии HLA-DR, отражающим состояние «иммунного паралича», и сдвигом в сторону альтернативной активации клеток с прогрессирующим повышением маркеров CD206 и TGF β_1 . Развитие сердечно-сосудистых осложнений, таких как ОИМ и ОНМК, ассоциировано со специфическим дисбалансом рецепторов TNF- α – избирательным повышением TNFR1 при ОИМ и стабильным уровнем при ОНМК на фоне общего роста TNFR2, и максимальной активацией профибротических и иммуномодуляторных путей, опосредованных TGF β_1 , TRAIL и CD68. Выявленные изменения фенотипа моноцитов могут рассматриваться как дифференциальные иммунологические маркеры, ассоциированные с развитием острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий в данной возрастной когорте.

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. Long B., Brady W.J., Kozyfman A., Gottlieb M. Cardiovascular complications of COVID-19 // Am. J. Emerg. Med. 2020. Vol.38, №7. P.1504–1507. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
2. Nishiga M., Wang D.W., Han Y., Lewis D.B., Wu J.C. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives // Nat. Rev. Cardiol. 2020. Vol.17, №9. P.543–558. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>
3. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P., De Leacy R.A., Shigematsu T., Ladner T.R., Yaeger K.A., Skliut M., Weinberger J., Dangayach N.S., Bederson J.B., Tuhim S., Fifi J.T. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young // N. Engl. J. Med. 2020. Vol.382, №20. Article number:e60. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>
4. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M., Vehreschild M., Nagel E. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 // JAMA Cardiol. 2020. Vol.5, №11. P.1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
5. 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, №7. P.802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
6. Choudry F.A., Hamshere S.M., Rathod K.S., Akhtar M.M., Archbold R.A., Guttman O. P., Woldman S., Jain A.K., Knight C.J., Baumbach A., Mathur A., Jones D.A. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. Vol.76, №10. P.1168–1176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.022>
7. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker, M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A.,

- Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet*. 2020. Vol.395, Is.10234. P.1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
8. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol.383, №2. P.120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
9. Karki R., Kanneganti T.D. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19 // *J. Transl. Med.* 2022. Vol.20, №1. Article number:542. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03767-z>
10. Loffredo F.S., Crossland K., D'Alessio F.R. Monocyte heterogeneity in health and disease // *Trends Immunol.* 2021. Vol.42, №3. P.215–229. <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.01.004>
11. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol.395, Is.10229. P.497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
12. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol.20, №6. P.363–374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
13. Qin S., Jiang Y., Wei X., Liu X., Guan J., Chen Y., Lu H., Qian J., Wang Z., Lin X. Dynamic changes in monocytes subsets in COVID-19 patients // *Hum. Immunol.* 2021. Vol.82, №3. P.170–176. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2020.12.010>
14. Fan R., Cheng Z., Huang Z., Yang Y., Sun N., Hu B., Hou P., Liu B., Huang C., Liu S. TREM-1, TREM-2 and their association with disease severity in patients with COVID-19 // *Ann. Med.* 2023. Vol.55, №2. Article number:2269558. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2269558>
15. Monneret G., Lafon T., Gossez M., Evrard B., Bodinier M., Rimmelé T., Argaud L., Cour M., Friggeri A., Lepape A., Allaouchiche B., Lukaszewicz A.C., Venet F. Monocyte HLA-DR expression in septic shock patients: insights from a 20-year real-world cohort of 1023 cases // *Intensive Care Med.* 2025. Vol.51, №10. P.1820–1832. <https://doi.org/10.1007/s00134-025-08110-w>
16. Mann E.R., Menon M., Knight S.B., Konkel J.E., Jagger C., Shaw T.N., Krishnan S., Rattray M., Ustianowski A., Bakerly N.D., Dark P., Lord G., Simpson A., Felton T., Ho L.P., Feldmann M., Grainger J.R., Hussell T. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19 // *Sci. Immunol.* 2020. Vol.5, №51. Article number:eabd6197. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd6197>
17. Murray P.J., Wynn T.A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets // *Nat. Rev. Immunol.* 2011. Vol.11, №11. P.723–737. <https://doi.org/10.1038/nri3073>
18. Wang Q., Ismahil M.A., Zhu Y., Rokosh G., Hamid T., Zhou G., Pogwizd S.M., Prabhu S.D. CD206+IL-4R α + macrophages are drivers of adverse cardiac remodeling in ischemic cardiomyopathy // *Circulation*. 2025. Vol.152, №4. P.257–273. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072411>
19. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease // *J. Pathol.* 2008. Vol.214, №2. P.149–160. <https://doi.org/10.1002/path.2287>
20. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol.122, №3. P.787–795. <https://doi.org/10.1172/JCI59643>
21. Biernacka A., Dobaczewski M., Frangogiannis N.G. TGF- β signaling in fibrosis // *Growth Factors*. 2011. Vol.29, №5. P.196–202. <https://doi.org/10.3109/08977194.2011.595714>
22. Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Fc γ receptors as regulators of immune responses // *Nat. Rev. Immunol.* 2008. Vol.8, №1. P.34–47. <https://doi.org/10.1038/nri2206>
23. Castro-Dopico T., Clatworthy M.R. IgG and Fc γ receptors in intestinal immunity and inflammation // *Front. Immunol.* 2019. Vol.10. Article number:805. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00805>
24. Singh A., Nguyen L., Everest S., Alemu R.H. Acute pericarditis secondary to COVID-19 infection // *Cureus*. 2021. Vol.13, №12. Article number:e20709. <https://doi.org/10.7759/cureus.20709>
25. Sagris D., Papanikolaou A., Kvernland A., Korompoki E., Frontera J.A., Troxel A.B., Gavriatopoulou M., Milionis H., Lip G.Y.H., Michel P., Yaghi S., Ntaios G. COVID-19 and ischemic stroke // *Eur. J. Neurol.* 2021. Vol.28, №12. P.3826–3836. <https://doi.org/10.1111/ene.15008>
26. Ibáñez B. Myocardial infarction in times of COVID-19 // *Rev. Esp. Cardiol.* 2020. Vol.73, №12. P.975–977. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.09.023>

REFERENCES

1. Long B., Brady W.J., Koyfman A., Gottlieb M. Cardiovascular complications of COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2020; 38(7):1504–1507. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
2. Nishiga M., Wang D.W., Han Y., Lewis D.B., Wu J.C. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17(9):543–558. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>

3. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P., De Leacy R.A., Shigematsu T., Ladner T.R., Yaeger K.A., Skliut M., Weinberger J., Dangayach N.S., Bederson J.B., Tuhirim S., Fifi J.T. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(20):e60. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>
4. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M., Vehreschild M., Nagel E. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11):1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
5. 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>
6. Choudry F.A., Hamshere S.M., Rathod K.S., Akhtar M.M., Archbold R.A., Guttmann O.P., Woldman S., Jain A.K., Knight C.J., Baumbach A., Mathur A., Jones D.A. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(10):1168–1176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.022>
7. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
8. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(2):120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
9. Karki R., Kanneganti T.D. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. *J. Transl. Med.* 2022; 20(1):542. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03767-z>
10. Loffredo F.S., Crossland K., D'Alessio F.R. Monocyte heterogeneity in health and disease. *Trends Immunol.* 2021; 42(3):215–229. <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.01.004>
11. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10229):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
12. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20(6):363–374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
13. Qin S., Jiang Y., Wei X., Liu X., Guan J., Chen Y., Lu H., Qian J., Wang Z., Lin X. Dynamic changes in monocyte subsets in COVID-19 patients. *Hum. Immunol.* 2021; 82(3):170–176. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2020.12.010>
14. Fan R., Cheng Z., Huang Z., Yang Y., Sun N., Hu B., Hou P., Liu B., Huang C., Liu S. TREM-1, TREM-2 and their association with disease severity in patients with COVID-19. *Ann. Med.* 2023; 55(2):2269558. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2269558>
15. Monneret G., Lafon T., Gossez M., Evrard B., Bodinier M., Rimmelé T., Argaud L., Cour M., Friggeri A., Lepape A., Allaouchiche B., Lukaszewicz A.C., Venet F. Monocyte HLA-DR expression in septic shock patients: insights from a 20-year real-world cohort of 1023 cases. *Intensive Care Med.* 2025; 51(10):1820–1832. <https://doi.org/10.1007/s00134-025-08110-w>
16. Mann E.R., Menon M., Knight S.B., Konkel J.E., Jagger C., Shaw T.N., Krishnan S., Rattray M., Ustianowski A., Bakerly N.D., Dark P., Lord G., Simpson A., Felton T., Ho L.P., Feldmann M., Grainger J.R., Hussell T. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19. *Sci. Immunol.* 2020; 5(51):eabd6197. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd6197>
17. Murray P.J., Wynn T.A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11(11):723–737. <https://doi.org/10.1038/nri3073>
18. Wang Q., Ismahil M.A., Zhu Y., Rokosh G., Hamid T., Zhou G., Pogwizd S.M., Prabhu S.D. CD206+IL-4Rα+ macrophages are drivers of adverse cardiac remodeling in ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2025; 152(4):257–273. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072411>
19. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease. *J. Pathol.* 2008; 214(2):149–160. <https://doi.org/10.1002/path.2287>
20. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(3):787–795. <https://doi.org/10.1172/JCI59643>
21. Biernacka A., Dobaczewski M., Frangogiannis N.G. TGF-β signaling in fibrosis. *Growth Factors* 2011; 29(5):196–202. <https://doi.org/10.3109/08977194.2011.595714>
22. Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8(1):34–47. <https://doi.org/10.1038/nri2206>
23. Castro-Dopico T., Clatworthy M.R. IgG and Fcγ receptors in intestinal immunity and inflammation. *Front. Immunol.*

2019; 10:805. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00805>

24. Singh A., Nguyen L., Everest S., Alemu R.H. Acute pericarditis secondary to COVID-19 infection. *Cureus* 2021; 13(12):e20709. <https://doi.org/10.7759/cureus.20709>

25. Sagrais D., Papanikolaou A., Kvernland A., Korompoki E., Frontera J.A., Troxel A.B., Gavriatopoulou M., Milionis H., Lip G.Y.H., Michel P., Yaghi S., Ntaios G. COVID-19 and ischemic stroke. *Eur. J. Neurol.* 2021; 28(12):3826–3836. <https://doi.org/10.1111/ene.15008>

26. Ibáñez B. Myocardial infarction in times of COVID-19. *Rev. Esp. Cardiol.* 2020; 73(12):975–977. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.09.023>

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»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0854-2990>; e-mail: mig2994@mail.ru

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; ORCID:<https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Карен Саргисович Лязгян, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-8329-3237>; e-mail: lyazgiyankaren@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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0854-2990>; e-mail: mig2994@mail.ru

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Karen S. Lyazgyan, MD, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System in Nonspecific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8329-3237>; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru

Поступила 27.04.2026
Принята к печати 29.05.2026

Received April 27, 2026
Accepted May 29, 2026

УДК 616.61-002.2-092.9:616-091.8]615.065

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-66-76

ДИНАМИКА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ФИБРОГЕНЕЗА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЛЕКАРСТВЕННО- ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Д.С.Вайленко, В.В.Баранова, Т.П.Тананакина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 291045, ЛНР, г. Луганск, кв-л 50-летия обороны Луганска, 1г

РЕЗЮМЕ. Цель. Выявить закономерности формирования лекарственно-индуцированной нефропатии при длительном применении комбинации антибактериальных препаратов (АБП) и определить роль иммуноклеточной инфильтрации и эпителиально-мезенхимальной трансформации в ее прогрессировании. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на 50 самцах белых беспородных крыс, разделенных на группы: контрольную и опытную. Животные опытных групп ежедневно получали комбинацию АБП (канамицин, бедаквилин, линезолид, циклосерин, левофлоксацин, парааминосалициловая кислота (ПАСК), протионамид), применяемую для лечения химиорезистентного туберкулеза. Эвтаназию проводили на 60-е и 120-е сутки. Оценивали биохимические показатели крови (креатинин, мочевины, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ)). Для оценки характера клеточной инфильтрации и процессов фиброза проводилось иммуногистохимическое исследование экспрессии CD3, CD20 и виментина в ткани почек. **Результаты.** К 60-м суткам у опытных животных отмечалось статистически значимое повышение креатинина (108,03 мкмоль/л против 57,0 мкмоль/л в контроле, $p < 0,01$) и мочевины (8,88 ммоль/л против 5,31 ммоль/л, $p < 0,01$) на фоне снижения СКФ (1,22 мл/мин/100 г против 1,49 мл/мин/100 г, $p < 0,01$). К 120-м суткам показатели ухудшились: креатинин вырос до 172,91 мкмоль/л, мочевины – до 11,08 ммоль/л, а СКФ снизилась до 1,11 мл/мин/100 г (в контроле: 56,48; 5,43 и 1,49 соответственно). Нарастала инфильтрация интерстиция CD3⁺ и CD20⁺ клетками: к 60-м суткам – до 26,5 и 31,6, к 120-м – до 29,6 и 36,5 кл/пз ($p < 0,05$) при контроле 3,1 и 2,4 соответственно. Доля виментин-позитивных канальцев увеличилась с 38,6% на 60-е сутки до 65,7% на 120-е сутки ($p < 0,01$), что свидетельствовало об активации эпителиально-мезенхимального перехода. **Заключение.** Длительное введение АБП вызывает хроническое повреждение почек с азотемией и снижением СКФ. В основе патогенеза лежат иммунное воспаление (инфильтрация CD3⁺, CD20⁺) и эпителиально-мезенхимальный переход (экспрессия виментина). Результаты обосновывают поиск нефропротекторов, подавляющих данные механизмы.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, химиорезистентный туберкулез, нефротоксичность, хроническая болезнь почек, тубулоинтерстициальное повреждение, иммуногистохимия, CD3, CD20, виментин, эпителиально-мезенхимальный переход, экспериментальная модель, крысы, креатинин, мочевины, скорость клубочковой фильтрации.

DYNAMICS OF IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS OF FIBROGENESIS AND KIDNEY FUNCTIONAL STATUS IN EXPERIMENTAL DRUG-INDUCED NEPHROPATHY

D.S.Vailenko, V.V.Baranova, T.P.Tananakina

Контактная информация

Виктория Вячеславовна Баранова, канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии, клинической иммунологии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 291045, Россия, ЛНР, г. Луганск, кв-л 50-летия обороны Луганска, 1г. E-mail: vbaranova2021@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Viktoriya V. Baranova, MD, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Phthysiology, Clinical Immunology and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint Luka Lugansk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1G 50 let oborony Luganska Quarter, Lugansk, LPR, 291045, Russian Federation. E-mail: vbaranova2021@mail.ru

Для цитирования:

Вайленко Д.С., Баранова В.В., Тананакина Т.П. Динамика иммуногистохимических маркеров фиброгенеза и функционального состояния почек при лекарственно-индуцированной нефропатии в эксперименте // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.100. С.66–76. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-66-76

For citation:

Vailenko D.S., Baranova V.V., Tananakina T.P. Dynamics of immunohistochemical markers of fibrogenesis and kidney functional status in experimental drug-induced nephropathy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (100):66–76 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-66-76

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint Luka Lugansk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1G 50 let oborony Luganska Quarter, Lugansk, LPR, 291045, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To identify the patterns of drug-induced nephropathy development during prolonged administration of a combination of antibacterial drugs (ABDs) and to determine the role of immune cell infiltration and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in its progression. **Materials and methods.** The study was performed on 50 male white outbred rats divided into control and experimental groups. Animals in the experimental groups received daily a combination of ABDs used for the treatment of drug-resistant tuberculosis: kanamycin, bedaquiline, linezolid, cycloserine, levofloxacin, para-aminosalicylic acid (PAS), and prothionamide. Euthanasia was performed on days 60 and 120. Blood biochemical parameters – creatinine, urea, and estimated glomerular filtration rate (GFR) – were assessed. Immunohistochemical analysis of CD3, CD20, and vimentin expression in kidney tissue was conducted to evaluate cellular infiltration and fibrotic processes. **Results.** By day 60, experimental animals showed statistically significant increases in creatinine (108.03 $\mu\text{mol/L}$ vs. 57.0 $\mu\text{mol/L}$ in controls, $p < 0.01$) and urea (8.88 mmol/L vs. 5.31 mmol/L, $p < 0.01$), along with reduced GFR (1.22 mL/min/100 g vs. 1.49 mL/min/100 g, $p < 0.01$). By day 120, renal function further deteriorated: creatinine rose to 172.91 $\mu\text{mol/L}$, urea to 11.08 mmol/L, and GFR declined to 1.11 mL/min/100 g (vs. control values of 56.48, 5.43, and 1.49, respectively). Interstitial infiltration by CD3⁺ and CD20⁺ cells progressively increased: by day 60–to 26.5 and 31.6 cells/HPF, and by day 120–to 29.6 and 36.5 cells/HPF ($p < 0.05$), compared to control values of 3.1 and 2.4, respectively. The proportion of vimentin-positive tubules rose from 38.6% on day 60 to 65.7% on day 120 ($p < 0.01$), indicating active EMT. **Conclusion.** Prolonged ABD administration induces chronic kidney injury characterized by azotemia and reduced GFR. The pathogenesis involves immune-mediated inflammation (CD3⁺ and CD20⁺ infiltration) and epithelial–mesenchymal transition (vimentin expression). These findings support the need for nephroprotective agents targeting these specific mechanisms.

Key words: antibacterial drugs, drug-resistant tuberculosis, nephrotoxicity, chronic kidney disease, tubulointerstitial injury, immunohistochemistry, CD3, CD20, vimentin, epithelial-mesenchymal transition, animal model, rats, creatinine, urea, glomerular filtration rate.

Современные подходы к диагностике и прогнозированию лекарственно-индуцированных нефропатий базируются на использовании чувствительных биомаркеров, позволяющих выявлять повреждение на доклинической стадии [1, 2]. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с применением маркеров CD3 (зрелые Т-лимфоциты), CD20 (В-лимфоциты) и виментина (клетки мезенхимального происхождения) даёт возможность оценить вклад иммунных реакций и процессов эпителиально-мезенхимальной трансформации в развитие хронического повреждения почек [3, 4].

Экспериментальные модели остаются незаменимым инструментом для изучения патогенеза нефротоксичности и поиска потенциальных нефропротективных стратегий [5]. Предшествующие работы авторов продемонстрировали развитие выраженных патоморфологических изменений в почках крыс при длительном введении антибактериальных препаратов (АБП) [6, 7], однако детальный анализ ИГХ маркеров воспаления и фиброгенеза в динамике не выполнялся.

Лекарственно-индуцированные поражения почек занимают важное место в структуре нефропатий, что связано с широким применением фармакотерапии, особенно длительной и комбинированной [8, 9]. Нефротоксичность может реализовываться через различные механизмы: прямое повреждение канальцевого эпителия, нарушение внутрпочечной гемодинамики, иммунновоспалительные реакции, активацию фиброгенеза [8–10]. Особую актуальность проблема нефротоксич-

ности приобретает при необходимости проведения длительной антибиотикотерапии, например, лечение химиорезистентных форм туберкулеза, требующих использования многокомпонентных схем, включающих препараты с доказанным нефротоксическим потенциалом (аминогликозиды, полипептиды, фторхинолоны) [11–14]. В современной литературе представлены данные преимущественно об острых повреждениях почек, вызванных отдельными лекарственными средствами, тогда как хроническое тубулоинтерстициальное повреждение, индуцированное длительным приёмом комбинаций АБП, изучено недостаточно [9, 11]. Механизмы прогрессирования нефропатии в условиях хронической токсической нагрузки, роль иммунного воспаления и эпителиально-мезенхимального перехода остаются предметом активных исследований [3, 15]. Установлено, что в патогенезе тубулоинтерстициального фиброза важную роль играют как клеточные (Т-лимфоциты, макрофаги), так и гуморальные факторы иммунитета (включая В-лимфоциты), а также фенотипическая трансформация эпителиальных клеток, сопровождающаяся экспрессией мезенхимальных маркеров, в частности виментина [3, 4, 16].

Таким образом, необходимость комплексного исследования морфофункциональных изменений почек, оценки иммунновоспалительных реакций и процессов эпителиально-мезенхимального перехода при длительном применении комбинаций АБП, используемых в терапии химиорезистентного туберкулеза, в сопоставлении с функциональными показателями (ско-

рость клубочковой фильтрации, уровень креатинина сыворотки крови и мочевины) определяет актуальность настоящей работы. Полученные результаты позволят расширить представления о патогенезе лекарственно-индуцированной нефропатии, выявить биохимические маркеры соответствующих ИГХ и патоморфологических изменений почек на различных этапах хронического воздействия лекарственных средств и обосновать потенциальные мишени для нефропротективной коррекции.

Цель исследования: выявить закономерности формирования лекарственно-индуцированной нефропатии при длительном применении комбинации антибактериальных препаратов и определить роль иммуноклеточной инфильтрации и эпителиально-мезенхимальной трансформации в ее прогрессировании.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на 50 половозрелых самцах белых беспородных крыс возрастом 3,5–4 месяца с исходной массой тела 250–260 г. Содержание животных осуществлялось в стандартных условиях вивария при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$ и световом цикле 12/12 ч., при свободном доступе к воде и корму, с соблюдением принципов лабораторной практики. Условия содержания животных соответствовали требованиям межгосударственных стандартов ГОСТ 33215-2014 и ГОСТ 33216-2014. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для эксперимента» (Страсбург, 1986). Выбор беспородных животных обусловлен их высокой генетической гетерогенностью, что позволяет максимально приблизить экспериментальную модель к естественной вариативности биологических реакций, характерной для гетерогенных популяций, и повысить внешнюю валидность полученных результатов.

Для моделирования длительного медикаментозного воздействия были сформированы опытные и интактные (контрольные) группы.

Введение АБП осуществляли перорально с помощью желудочного зонда на протяжении 120 суток, канамицин вводился внутримышечно в виде водного раствора (использовалась вода для инъекций). Дозы рассчитывали индивидуально для каждого животного, исходя из массы тела, с использованием коэффициента межвидового пересчета доз по площади поверхности тела [5]. За основу были взяты разовые дозировки АБП, применяемые в схемах лечения химиорезистентного туберкулеза у взрослого человека массой 70 кг, с последующим пересчетом на крысу массой 250 г.

$$РД_{\text{крысы}} = РД_{50 \text{ человека}} * \frac{\text{КОЭФФИЦИЕНТ ПЕРЕСЧЕТА ЧЕЛОВЕКА}}{\text{КОЭФФИЦИЕНТ ПЕРЕСЧЕТА КРЫСЫ}},$$

где РД – разовая доза, а РД₅₀ – половина разовой дозы.

Выведение животных из эксперимента проводилось поэтапно на 60-е и 120-е сутки, что позволило сформировать следующие подгруппы, каждая из которых состояла из 10 особей. Контрольная группа включала животных исходного контроля (КГ0), выведенных в начале эксперимента для определения базовых показателей, а также двух подгрупп динамического контроля (КГ1 и КГ2), которые находились в тех же условиях содержания 60 и 120 дней соответственно, без введения препаратов. Опытная группа (ОГ) подразделялась на подгруппы ОГ1 (эвтаназия на 60 день) и ОГ2 (эвтаназия на 120 день). Крысы опытных групп ежедневно получали комбинацию АБП, соответствующую клиническим рекомендациям для терапии химиорезистентного туберкулеза [12]. Режим дозирования включал: канамицин (42 мг/кг/сутки), бедаквилин (16 мг/кг/сутки в первые 14 дней, далее по 8 мг/кг каждые 72 часа), линезолид (24 мг/кг/сутки), циклосерин (42 мг/кг/сутки), левофлоксацин (42 мг/кг/сутки), парааминосалициловая кислота (ПАСК) (420 мг/кг/сутки) и протионамид (42 мг/кг/сутки).

Эвтаназию всех животных проводили методом декапитации под эфирным наркозом, предварительно выполнив забор крови из бедренной вены. Все процедуры соответствовали биоэтическим нормам, принципам Базельской декларации, рекомендациям Директивы 2010/63/EU, а также требованиям ГОСТ 33215-2014 и ГОСТ 33216-2014. Протокол исследования №3 от 21.11.2023 был утверждён Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России.

Биохимический анализ сыворотки крови выполняли с использованием коммерческих наборов «Cormay Liquick Cor-UREA» (2-310) (Польша) для определения мочевины и «Cormay Liquick Cor-CREA ENZYMATIC» (2-287) (Польша) для определения креатинина. Учет результатов и контроль качества осуществляли на анализаторе «ACCENT 300» (PZ CORMAY) (Польша), соблюдая инструкции фирмы производителя. Скорость клубочковой фильтрации определяли расчетным методом [17].

Образцы тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезжизивали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике. С парафиновых блоков готовили срезы толщиной 4–5 мкм, которые монтировали на адгезивные стекла. ИГХ исследование проводили с использованием следующих маркеров: CD3 (Т-лимфоциты), CD20 (В-лимфоциты) и виментин (клетки мезенхимального происхождения).

После депарафинизации и регидратации для демаскировки антигенов срезы подвергали тепловой обработке на водяной бане (30 минут) в 0,01M цитратном буфере (рН 6,0). Эндогенную пероксидазу блокировали 3% раствором H₂O₂ (10–15 минут). Для предотвращения неспецифического связывания применяли 0,01M

TBS-буфер (рН 7,6). Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 30 минут при комнатной температуре, согласно инструкции производителя:

- CD3 (поликлональные, кролик, Diagnostic BioSystems, США, 1:50) – оценка мембранного и цитоплазматического окрашивания;

- CD20 (моноклональные, мыши, клон L26, Diagnostic BioSystems, США, 1:100) – оценка мембранного окрашивания;

- Vimentin (моноклональные, мыши, клон V9, Diagnostic BioSystems, США, 1:100) – оценка цитоплазматического окрашивания.

Визуализацию проводили с помощью двухстадийной системы детекции PrimeVision (HRP/DAB, «ПраймБиомед», Россия), где роль хромогена выполнял диаминобензидин. Срезы докрашивали 1%-м водным раствором гематоксилина Майера (Диахим-Цитостейн-ГМ, Россия) [18] и заключали под покрывное стекло.

Учет результатов ИГХ реакции проводили на микроскопе Carl ZEISS Primo Star (Германия, увеличение ×400). Микрофото съемку осуществляли камерой Canon EOS 800D (Япония), анализ изображений проводили в программном обеспечении ImageJ (NIH, США). В каждом препарате два исследователя анали-

зировали не менее 10 полей зрения, выбранных случайным образом. Экспрессию CD3 и CD20 оценивали количественно, подсчитывая среднее число позитивных клеток на поле зрения. Для виментина определяли долю виментин-положительных канальцев (в процентах), как отношение количества канальцев с окрашенным эпителием к их общему числу [19].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов Statistica 10.0 и MS Excel. Проверку нормальности распределения проводили по критерию Шапиро-Уилка. Распределение отличалось от нормального, поэтому для межгрупповых сравнений применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки функционального состояния почек были проведены биохимические исследования уровней сывороточного креатинина и мочевины в сыворотке крови и оценка расчётного показателя функции почек – скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Эти параметры не изменялись на протяжении опыта у животных контрольных групп (табл. 1).

Таблица 1

Биохимические показатели крови и функции почек контрольных (КГ) и опытных (ОГ) групп в разные сроки эксперимента, Me [25%;75%]

Группа	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	СКФ, мл/мин/100 г
КГ0 (0 день) (n = 10)	56,48 [53,84; 59,52]	5,43 [4,88; 5,66]	1,49 [1,46; 1,52]
КГ1 (60 день) (n = 10)	57,0 [55,24; 57,68]	5,31 [5,16; 6,12]	1,49 [1,44; 1,50]
КГ2 (120 день) (n = 10)	56,0 [55,20; 57,85]	5,45 [5,24; 5,58]	1,48 [1,47; 1,52]
ОГ1 (60 день) (n = 10)	108,03 [102,17; 116,10]*	8,88 [7,97; 9,47]*	1,22 [1,19; 1,24]*
ОГ2 (120 день) (n = 10)	172,91 [165,51; 182,02]* Δ	11,08 [10,44; 11,83]* Δ	1,11 [1,10; 1,11]* Δ

Примечание: * – статистически значимое ($p \leq 0,05$) отличие показателей в группе крыс ОГ1 по сравнению с исходными значениями (КГ0); Δ – статистически значимое ($p \leq 0,05$) отличие показателей в группе крыс ОГ2 по сравнению с показателями в группе ОГ1.

У животных ОГ1 на 60-е сутки эксперимента было отмечено повышение концентрации креатинина в 1,89 раза относительно контроля. В подгруппе ОГ2 к 120-му дню тенденция к росту данного показателя сохранилась: его уровень статистически значимо превысил значения контрольной группы уже в 3,06 раза ($p < 0,01$). Выявленные изменения могли свидетельствовать о нарушении фильтрационной способности вследствие лекарственно индуцированной воспалительной реакции или некроза клеток почечной паренхимы на фоне приёма комбинации АБП. На фоне снижения показателя

СКФ в 1,22 раза у крыс ОГ1 и в 1,34 раза у подопытных из ОГ2 было зарегистрировано статистически значимое повышение уровня мочевины крови в 1,63 раза у животных ОГ1 и в 2,04 раза в подгруппе ОГ2 ($p < 0,01$), что указывало на истинное ренальное поражение обусловленное проводимой терапией. Таким образом, изменения СКФ имели обратную тенденцию по отношению к динамике изменений биохимических показателей креатинина и мочевины.

Патоморфологический анализ почек крыс на фоне приёма комбинаций АБП показал, что в подгруппе ОГ1

на 60 день эксперимента, как и в подгруппе ОГ2 на 120 день, регистрировались изменения клубочков, очаговые расстройства кровообращения. В динамике сосудистые петли большинства клубочков выглядели спавшимися, малокровными, пространство капсулы Шумлянско-Боумена было расширено, нарастала воспалительная инфильтрация. В проксимальных извитых канальцах преобладали признаки повреждения, при этом доминировали процессы деструкции клеток с потерей не только щеточной каемки, но и значительной части апикальной цитоплазмы, что приводило к расширению просветов канальцев. Эти данные были ранее нами опубликованы [6, 7]. Результаты микроскопического исследования могли свидетельствовать о хроническом воспалении почечной паренхимы и развитии лекарственно-индуцированного тубулоинтерстициального повреждения.

Для выявления патогенетических звеньев клеточно-опосредованного воспаления, выявленного при проведении морфологического анализа почек, нами были проведены ИГХ исследования. В группах контроля на всех сроках эксперимента (КГ0, КГ1 и КГ2) статистически значимых различий при оценке показателей экспрессии CD3, CD20 и виментина выявлено не было (табл. 2, рис. 1а, 2а, 3а). Для выявления активного иммунного ответа оценивали число CD3-положительных клеток – как маркера зрелых Т-лимфоцитов в экспериментальных подгруппах. На 60 сутки у животных ОГ1 наблюдались скопления и рассеянные CD3-положительные клетки как диффузно в интерстиции, так и периваскулярно (рис. 1б). Число этих клеток составило 26,5 [23,25; 27,75] в поле зрения, что было статистически значимо больше ($p < 0,01$), чем в КГ1 (табл. 2).

Таблица 2

Показатели иммуногистохимического исследования контрольных (КГ) и опытных (ОГ) групп в разные сроки эксперимента, Ме [25%;75%]

Группа	Количество CD3-положительных клеток в поле зрения	Количество CD20-положительных клеток в поле зрения	Доля виментин-положительных канальцев, %
КГ0 (0 день) (n = 10)	3,1 [2,75; 3,4]	2,4 [2,1; 2,7]	3,9 [3,7; 4,15]
КГ1 (60 день) (n = 10)	3,20 [2,85; 3,7]	2,3 [2,15; 2,95]	3,9 [3,6; 4,4]
КГ2 (120 день) (n = 10)	2,9 [2,45; 3,3]	2,4 [1,8; 2,65]	4,2 [4,0; 4,55]
ОГ1 (60 день) (n = 10)	26,5 [23,25; 27,75]*	31,6 [29,6; 34,0]*	38,6 [36,55; 40,65]*
ОГ2 (120 день) (n = 10)	29,6 [28,45; 31,1]* ^Δ	36,5 [33,25; 38,65]* ^Δ	65,7 [62,6; 68,05]* ^Δ

Примечание: * – статистически значимое ($p \leq 0,05$) отличие показателей в подгруппе крыс ОГ1 по сравнению с исходными значениями (КГ0); ^Δ – ОГ2 по сравнению с показателями в подгруппе ОГ1.

На 120 день введения комбинации АБП у животных из подгруппы ОГ2 инфильтрация паренхимы почек CD3-положительными лимфоцитами была уже более выраженная (множественные очаги), что было статистически значимо больше ($p < 0,05$) по сравнению с крысами, чей эксперимент был закончен на 60-е сутки (рис. 1 в, табл. 2). Полученные результаты могли указывать на то, что длительное применение препаратов вызывает токсическое поражение почек, при котором развивается активный иммунный ответ, характеризующий хроническую воспалительную реакцию [20], усиливающийся к 120 дню эксперимента.

Анализ CD20-позитивной инфильтрации выявил статистически значимое нарастание плотности лимфоцитов в интерстиции. Данная динамика свидетельствует о прогрессировании активного хронического воспаления почечной паренхимы. Так на поздней стадии (120 дней) выявлялись дискретные узелковые скопления (рис. 2в, г) – 36,5 [33,25;38,65], число CD20-положительных лимфоцитов в поле зрения было статистически значимо больше ($p < 0,05$), чем в ОГ1 на ранней стадии (60 дней) – 38,6 [36,55;40,65] (рис. 2б,

д, табл. 2). При этом в контрольной группе наблюдались единичные клетки. По нашему мнению, выявленная на 60 день В-клеточная инфильтрация интерстиция почек крыс, усиливающаяся на 120 день эксперимента, могла свидетельствовать о переходе процесса воспаления в хроническую стадию, что может привести к формированию в почке эктопической лимфоидной ткани. Формирование крупных CD20-позитивных инфильтратов в интерстиции выступает лекарственно-индуцированным предиктором утраты почечной функции, что подтверждалось сопутствующими изменениями биохимических показателей крови. Повышение в 1,89 раза уровня сывороточного креатинина через 60 дней приема комбинации АБП, применяемых при лечении химиорезистентного туберкулеза, сопровождалась появлением В-клеточной инфильтрации почечной паренхимы. Данные изменения приводят к хронической воспалительной реакции в интерстиции почек, что, в свою очередь, было подтверждено нами при патогистологическом исследовании. В проксимальных извитых канальцах преобладали признаки повреждения, при этом доминировали процессы деструкции клеток [7].

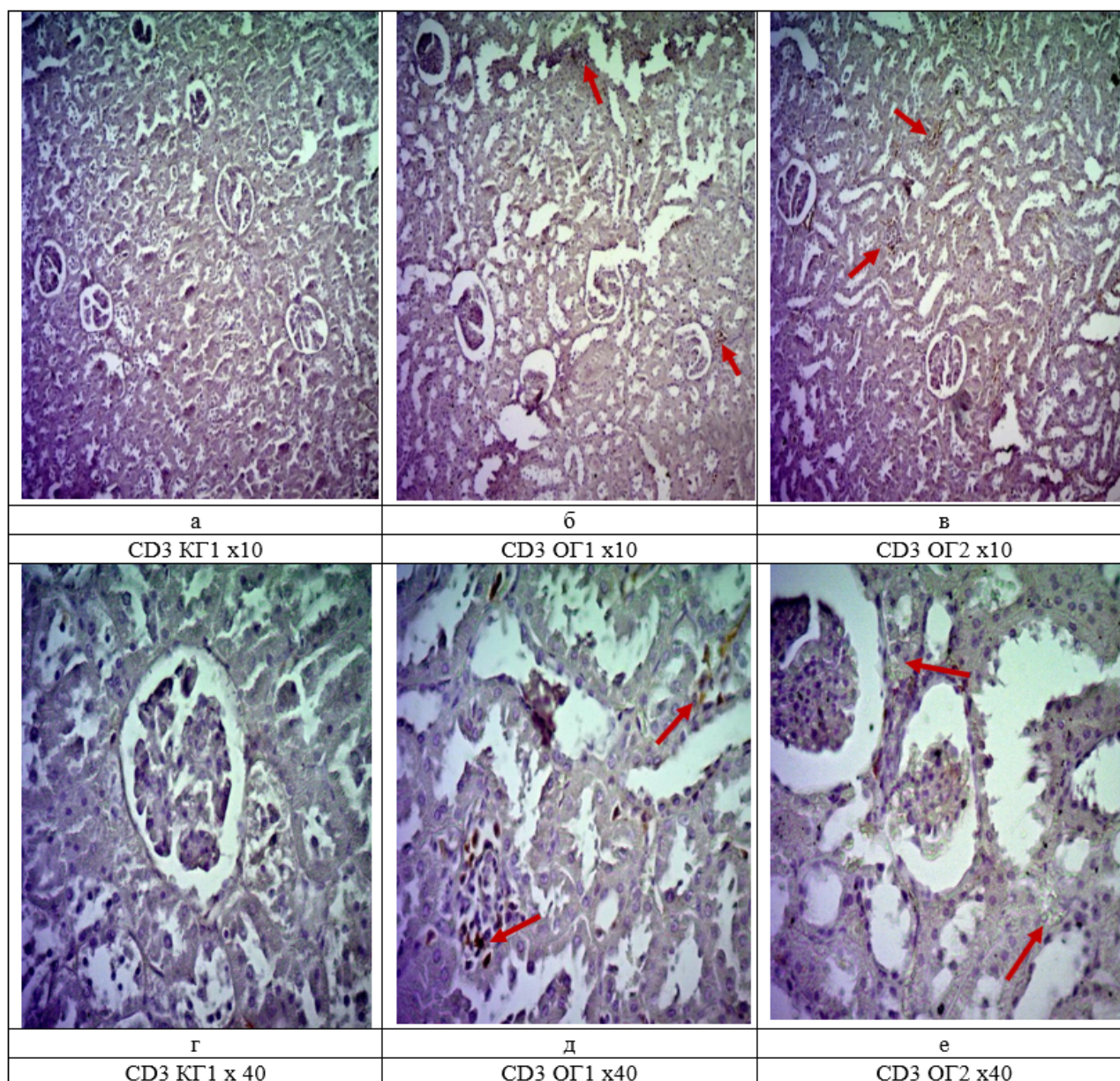


Рис. 1. Микрофотографии ткани почек с экспрессией CD3-положительных лимфоцитов. Оптическая микроскопия. Ув. x 100 (а–в), ув. x 400 (г–е): а, г – группа исходного контроля; б, д – опытная группа на сроке 60 суток – ОГ1; в, е – опытная группа на сроке 120 суток – ОГ2. Окраска диаминобензидином и гематоксилином Майера. Стрелками указаны экспрессия CD3-положительных лимфоцитов в интерстиции коркового слоя почки. Инфильтрат носит очаговый характер, локализуется преимущественно перитубулярно с более выраженной экспрессии к 120 дню (ОГ2) – множественными очагами накопления CD3⁺.

Для выявления возможных признаков мезенхимальной активации использовали оценку экспрессии виментина (Vim) в эпителии канальцев. В группах контроля не было выявлено изменения количества Vim-положительных канальцев (табл. 2, рис. 3а, г). На ранних сроках эксперимента (60 день) в подгруппе ОГ1 их доля составляла 38,6 [36,55;40,65]% (рис. 3б, д), к 120 дню (ОГ2) она стала более явной и Vim-позитивная реакция была выявлена в 65,7 [62,6;68,05]% клеток, что было статистически значимо выше ($p < 0,01$), чем в ОГ1 (рис. 3в, е, табл. 2). Это могло свиде-

тельствовать об активном процессе возможного эпителиально-мезенхимального перехода у крыс опытной группы, при котором поврежденные эпителиальные клетки-канальцы теряют свой «почечный» фенотип и приобретают свойства фибробластов, что и приводит к aberrantной экспрессии – нарушениям, которые являются предикторами развития интерстициального фиброза. Для подтверждения этого вывода нами планируется дополнительное ИГХ исследование с использованием более специфичных маркеров фиброза.

Таким образом, проведенное ИГХ исследование, по

нашему мнению, указывает на развитие прогрессирующего тубулоинтерстициального повреждения почек при длительном комплексном применении АБП, цент-

ральным патогенетическим звеном которого может являться активация мезенхимального фенотипа.

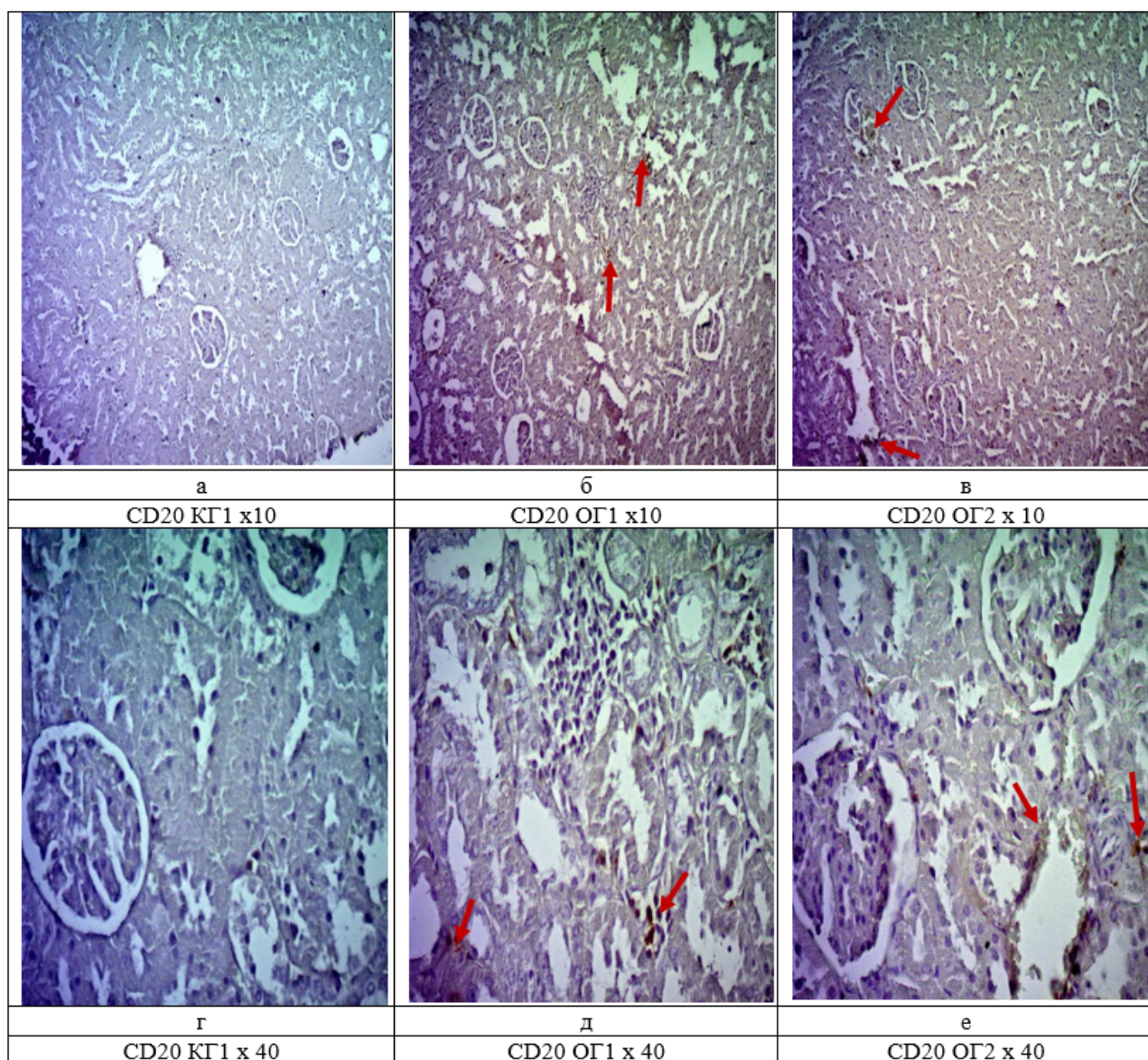


Рис. 2. Микрофотографии ткани почек с экспрессией CD20-положительных лимфоцитов. Оптическая микроскопия. Ув. x100 (а-в), ув. x400 (г-е): а, г – группа исходного контроля; б, д – опытная группа на сроке 60 суток – ОГ1; в, е – опытная группа на сроке 120 суток – ОГ2. Окрашивание диаминобензидином и гематоксилином Майера. Интерстициальная инфильтрация коркового слоя почки CD20⁺ лимфоцитами (указаны стрелками). Отмечается преимущественно перитубулярная локализация и формирование выраженных фолликулоподобных скоплений к 120 дню эксперимента (ОГ2).

Полученные данные указывают на то, что выявленные изменения ткани почек в результате длительного приёма комбинации АБП при химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза могут приводить к воспалительному поражению почечных клубочков уже через 2 месяца эксперимента. Следствием данных изменений является патогенетически сниженная фильтрационная функция почек, приводящая к повышению уровня креатинина в крови. Это подтверждает тот факт, что продолжительное применение антибактериальных

препаратов приводит к значительным морфологическим нарушениям паренхимы почек, развитию воспалительного процесса, переходящего в фиброз, и снижению выделительной функции органа. Для детализации определения характера и сроков патогистологических и функциональных изменений почек нами планируется проведение дополнительных исследований с использованием более специфичных маркеров фиброза, а также корреляционный анализ данных ИГХ с функциональными тестами.

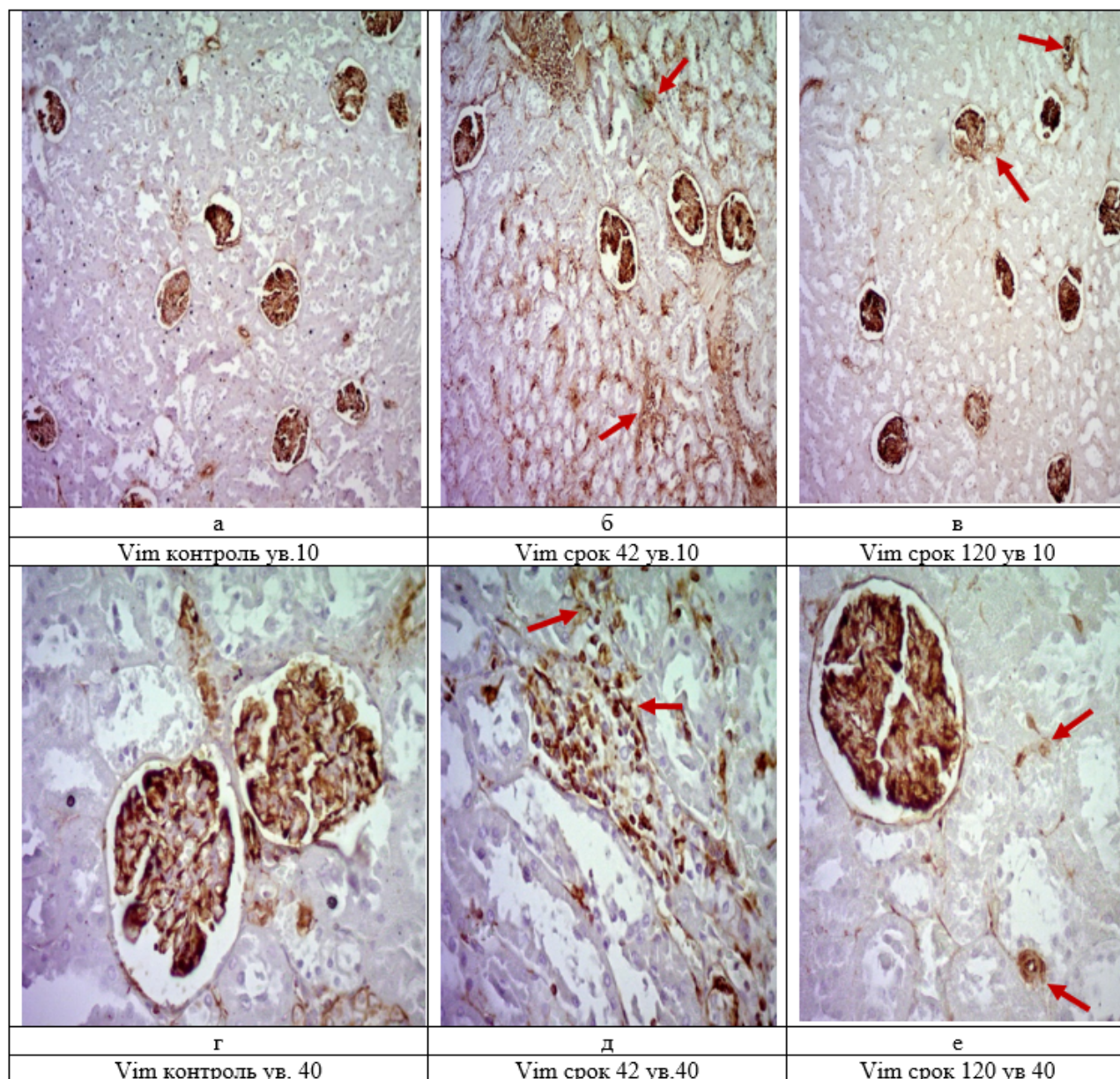


Рис. 3. Микрофотографии ткани почек с экспрессией виментина (Vim). Оптическая микроскопия. Ув. x100 (а-в), ув. x400 (г-е): а, г – группа исходного контроля; б, д – опытная группа на сроке 60 суток – ОГ1; в, е – опытная группа на сроке 120 суток – ОГ2. Окрашивание диаминобензидином и гематоксилином Майера. Стрелками указаны экспрессия Vim в эпителии канальцев, протоков и интерстиции коркового слоя почки. Инфильтрация локализуется в эпителии тубулярного аппарата. Отмечается усиление экспрессии к 120-м суткам (ОГ2), свидетельствующее о признаках эпителиально-мезенхимальной трансформации.

Заключение

В результате проведённого экспериментального исследования установлено, что введение комбинации антибиотиков, используемой для лечения химиорезистентных форм туберкулеза, на протяжении 60–120 дней вызывает развитие прогрессирующего хронического повреждения почек у крыс.

Функциональные нарушения почек проявляются статистически значимым повышением уровня сывороточного креатинина (в 3,1 раза) и мочевины (в 2,04

раза), а также прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации, свидетельствующим о развитии хронической почечной дисфункции. Выявленные изменения могут служить биохимическим маркерами повреждения и вариантом экстраполяции на патоморфологические тканевые процессы в почках у пациентов.

Иммуногистохимическое исследование выявило, что в патогенез лекарственно-индуцированной нефропатии последовательно вовлекаются как клеточное, так и гуморальное звенья иммунитета. Это подтвержда-

ется статистически значимым увеличением числа CD3-положительных Т-лимфоцитов и CD20-положительных В-лимфоцитов в интерстиции почек, причём степень инфильтрации нарастает от 60-х к 120-м суткам, что также указывает на хроническое воспаление и высокий риск формирования хронической почечной недостаточности.

Возможным механизмом прогрессирования повреждения и развития фиброза является активация эпителиально-мезенхимального перехода, о чем говорит прогрессивное увеличение доли виментин-позитивных канальцев. Появление экспрессии виментина в тубулярном эпителии позволяет предположить фенотипическую трансформацию клеток и запуск процессов интерстициального фиброобразования.

Выявленные морфологические и иммуногистохимические изменения коррелируют с ухудшением функционального состояния почек, что может свидетельствовать о патогенетической значимости иммунного воспаления и эпителиально-мезенхимального перехода в развитии хронической лекарственно-инду-

цированной нефропатии. Полученные данные раскрывают комплексный механизм нефротоксичности при длительной антибиотикотерапии и обосновывают целесообразность поиска нефропротективных средств, направленных на подавление иммунного воспаления и предотвращение эпителиально-мезенхимальной трансформации. Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение более специфичных маркеров фиброза (например, α -SMA) и проведение корреляционного анализа между иммуногистохимическими и функциональными показателями.

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. Kantauskaite M., Hucke A., Snieder B., Ciarimboli G. Exacerbation of cisplatin cellular toxicity by regulation of the human organic cation transporter 2 through angiotensin II // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol.23, №24. Article number:15866. <https://doi.org/10.3390/ijms232415866>
2. Colović M.B., Krstić D.Z., Lazarević-Pašti T.D., Bondžić A.M., Vasić V.M. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology // *Curr. Neuropharmacol.* 2013. Vol.11, №3. P.315–335. <https://doi.org/10.2174/1570159X11311030006>
3. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г., Бобылев Д.С., Уруджев А.У. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как один из аспектов репарации почек в рамках хронической нефропатии // *Нефрология.* 2015. Т.19, №5. С.77–80. EDN: UMTAVH.
4. Mezni I., Galichon P., Mongi Bacha M., Xu-Dubois Y.C., Sfar I., Buob D., Benbouzid S., Goucha R., Gorgi Y., Abderrahim E., Ounissi M. Dahan K., Ouali N., Hertig A., Brocheriou I., Raies A., Ben Abdallah T., Rondeau É. Urinary mRNA analysis of biomarkers to epithelial mesenchymal transition of renal allograft // *Nephrol. Ther.* 2018. Vol.14, №3. P.153–161. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.09.002>
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Изд-во Медицина, Изд-во Шико, 2005. 826 с. ISBN: 5-225-04219-8.
6. Вайленко Д.С., Баранова В.В., Пустовой Ю.Г., Тананакина Т.П., Телешова О.В., Бургело Е.В. Патоморфологические изменения почек крыс на фоне приема различных комбинаций противотуберкулезных препаратов // *Современные аспекты морфологии, патоморфологии и онкопатологии организма человека: сборник научных статей по материалам международной научной и методической конференции.* Курск: Курский государственный медицинский университет, 2023. С.136–151. EDN: FCEFRQ.
7. Вайленко Д.С., Баранова В.В. Патоморфологические изменения почек лабораторных крыс на фоне длительного приема антибактериальных препаратов, активных в отношении микобактерии туберкулеза (препараты первого ряда) // *Актуальные проблемы биомедицины – 2023: материалы XXIX Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием.* СПб.: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 2023. С.45–47. EDN: SKCDTK.
8. Dobrek L.A. Synopsis of current theories on drug-induced nephrotoxicity // *Life (Basel).* 2023. Vol.13, №2. Article number:325. <https://doi.org/10.3390/life13020325>
9. Sharma V., Singh T.G. Drug induced nephrotoxicity – a mechanistic approach // *Mol. Biol. Rep.* 2023. Vol.50, №8. P.6975–6986. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08573-4>
10. Garnier A.S., Laubacher H., Briet M. Drug-induced glomerular diseases // *Therapie.* 2024. Vol.79, №2. P.271–281. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.10.010>
11. Abdullah Behera M.R., Kaul A., Agarwal V., Prasad P., Prasad N., Bhadauria D.S., Patel M.R., Sharma H. The un-

usual adverse effects of antituberculosis therapy in kidney patients // *Int. J. Mycobacteriol.* 2024. Vol.13, №2. P.183–190. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_33_24

12. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации РФ. 2024. URL: <https://clck.ru/3MUfcb>

13. Li M.J., Liu H.Y., Zhang Y.Q., Li S.R., Zhang J.H., Li R. Global burden of chronic kidney disease and its attributable risk factors (1990–2021): an analysis based on the global burden of disease study // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2025. Vol.16. Article number: 1563246. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1563246>

14. Francis A., Harhay M.N., Ong A.C.M., Tummalapalli S.L., Ortiz A., Fogo A.B., Fliser D., Roy-Chaudhury P., Fontana M., Nangaku M., Wanner C., Malik C., Hradsky A., Adu D., Bavanandan S., Cusumano A., Sola L., Ulasi I., Jha V. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus // *Nat. Rev. Nephrol.* 2024. Vol. 20, №7. P.473–485. <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00820-6>

15. Галишон П., Гертиг А., Трофименко И.И. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике? // *Нефрология*. 2013. Т.17, №4. С.9–16. EDN: RCEKVF.

16. Jung Y.R., Yim J.H., Lee Y.J., Lee S.B., Heo S.Y., Bae S.G., Kim K.T., Kwon Y.S., Park S.J., Park J.K., Kim T.H. Decreased SMP30 Expression is related with EMT in the kidneys of two Siberian tigers with CKD // *In Vivo*. 2024. Vol.38, №1. P.226–234. <https://doi.org/10.21873/invivo.13429>

17. Мирошников М.В., Ковалева М.А., Султанова К.Т. Обзор методов определения скорости клубочковой фильтрации в доклинических исследованиях // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2024. №3. С.66–77. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2024-03-06>

18. Богданов Л.А., Шишкова Д.К., Кутихин А.Г. Сравнение различных видов прогрессивных гематоксилинов при окрашивании элементов системы кровообращения и гепатолиенальной системы // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019. №6. С.46–54. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190606>

19. Ramos-Vara J.A. Technical aspects of immunohistochemistry // *Vet. Pathol.* 2005. Vol.42, №4. P.405–426. <https://doi.org/10.1354/vp.42-4-405>

20. Dobrek L. A synopsis of current theories on drug-induced nephrotoxicity // *Life (Basel)*. 2023. Vol.13, №2. Article number:325. <https://doi.org/10.3390/life13020325>

REFERENCES

1. Kantauskaite M., Hucke A., Snieder B., Ciarimboli G. Exacerbation of cisplatin cellular toxicity by regulation of the human organic cation transporter 2 through angiotensin II. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(24):15866. <https://doi.org/10.3390/ijms232415866>

2. Colovic M.B., Krstic D.Z., Lazarevic-Pasti T.D., Bondzic A.M., Vasic V.M. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Curr. Neuropharmacol.* 2013; 11(3):315–335. <https://doi.org/10.2174/1570159X11311030006>

3. Batiushin M.M., Pasechnik D.G., Bobilev D.S., Urudgev A.U. [Epithelial-mesenchymal transition as an aspect of kidney reparation in context of chronic nephropathy]. *Nefrologiya = Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015; 19(5):77–80 (in Russian).

4. Mezni I., Galichon P., Mongi Bacha M., Xu-Dubois Y.C., Sfar I., Buob D., Benbouzid S., Goucha R., Gorgi Y., Abderrahim E., Ounissi M., Dahan K., Ouali N., Hertig A., Brocheriou I., Raies A., Ben Abdallah T., Rondeau É. Urinary mRNA analysis of biomarkers to epithelial mesenchymal transition of renal allograft. *Nephrol. Ther.* 2018; 14(3):153–161. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.09.002>

5. Khabriev R.U., editor. [Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Moscow: Isdatel'stvo Meditsina, Isdatel'stvo Shiko; 2005 (in Russian). ISBN: 5-225-04219-8.

6. Vailenko D.S., Baranova V.V., Pustovoy Yu.G., Tananakina T.P., Teleshova O.V., Burgelo E.V. [Pathomorphological changes in the kidneys of rats during administration of various combinations of anti-tuberculosis drugs. In: Modern aspects of morphology, pathomorphology and oncopathology of the human body: collection of scientific articles based on the proceedings of the international scientific and methodological conference]. Kursk: Kursk State Medical University; 2023: 136–151 (in Russian).

7. Vailenko D.S., Baranova V.V. [Pathomorphological changes in the kidneys of laboratory rats during long-term administration of antibacterial drugs active against mycobacterium tuberculosis (first-line drugs). In: Actual problems of biomedicine-2023: proceedings of the XXIX All-Russian conference of young scientists with international participation]. Saint Petersburg: First Saint Petersburg State Medical University named after Acad. I.P. Pavlov; 2023: 45–47 (in Russian).

8. Dobrek L. A synopsis of current theories on drug-induced nephrotoxicity. *Life (Basel)* 2023; 13(2):325. <https://doi.org/10.3390/life13020325>

9. Sharma V., Singh T.G. Drug induced nephrotoxicity – A mechanistic approach. *Mol. Biol. Rep.* 2023; 50(8): 6975–6986. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08573-4>

10. Garnier A.S., Laubacher H., Briet M. Drug-induced glomerular diseases. *Therapie* 2024; 79(2):271–281. <https://doi.org/10.2500/therapie.2023.079.271>

10.1016/j.therap.2023.10.010

11. Abdullah Behera M.R., Kaul A., Agarwal V., Prasad P., Prasad N., Bhadauria D.S., Patel M.R., Sharma H. The unusual adverse effects of antituberculosis therapy in kidney patients. *Int. J. Mycobacteriol.* 2024; 13(2):183–190. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_33_24

12. [Tuberculosis in adults. Clinical guidelines of the Russian Federation]. 2024 (in Russian). Available at: <https://clck.ru/3MUfcb>

13. Li M.J., Liu H.Y., Zhang Y.Q., Li S.R., Zhang J.H., Li R. Global burden of chronic kidney disease and its attributable risk factors (1990–2021): an analysis based on the global burden of disease study. *Front Endocrinol. (Lausanne)* 2025; 16:1563246. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1563246>

14. Francis A., Harhay M.N., Ong A.C.M., Tummalapalli S.L., Ortiz A., Fogo A.B., Fliser D., Roy-Chaudhury P., Fontana M., Nangaku M., Wanner C., Malik C., Hradsky A., Adu D., Bavanandan S., Cusumano A., Sola L., Ulasi I., Jha V. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat. Rev. Nephrol.* 2024; 20(7):473–485. <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00820-6>

15. Galichon P., Hertig A., Trofimenko I.I. [Epithelial to mesenchymal transition as a biomarker in renal fibrosis: are we ready for the bedside?]. *Nefrologiya = Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013; 17(4):9–16 (in Russian).

16. Jung Y.R., Yim J.H., Lee Y.J., Lee S.B., Heo S.Y., Bae S.G., Kim K.T., Kwon Y.S., Park S.J., Park J.K., Kim T.H. Decreased SMP30 expression is related with EMT in the kidneys of two Siberian tigers with CKD. *In Vivo* 2024; 38(1):226–234. <https://doi.org/10.21873/invivo.13429>

17. Miroshnikov M.V., Kovaleva M.A., Sultanova K.T. [Review of methods for determining the glomerular filtration rate in preclinical studies]. *Laboratornyye zhivotnyye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science* 2024; 3:66–77 (in Russian). <https://doi.org/10.57034/2618723X-2024-03-06>

18. Bogdanov L.A., Shishkova D.K., Kutikhin A.G. [Different progressive hematoxylin stains for histological examination of myocardium, blood vessels, liver and spleen]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskly zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2019; 6:46–54 (in Russian). <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190606>

19. Ramos-Vara J.A. Technical aspects of immunohistochemistry. *Vet. Pathol.* 2005; 42(4):405–426. <https://doi.org/10.1354/vp.42-4-405>

20. Dobrek L.A. Synopsis of current theories on drug-induced nephrotoxicity. *Life (Basel)* 2023; 13(2):325. <https://doi.org/10.3390/life13020325>

Информация об авторах:

Author information:

Дарья Сергеевна Вайленко, ассистент кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: daryavailencko@mail.ru

Daria S. Vailenko, MD, Assistant of the Department of Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint Luka Lugansk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; daryavailencko@mail.ru

Виктория Вячеславовна Баранова, канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии, клинической иммунологии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: vbaranova2021@mail.ru

Viktoriya V. Baranova, MD, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Phthisiology, Clinical Immunology and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint Luka Lugansk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: vbaranova2021@mail.ru

Татьяна Павловна Тананакина, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: tanaislg@mail.ru

Tatyana P. Tananakina, MD, PhD (Med.), DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Physiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint Luka Lugansk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: tanaislg@mail.ru

Поступила 08.04.2026
Принята к печати 27.05.2026

Received April 08, 2026
Accepted May 27, 2026

УДК (577.352.4+543.2)612.112.94/.95:(615.23:615.015.12)616-08-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-77-87

**ЭФФЕКТ БУДЕСониДА, ФОРМОТЕРОЛА И ТИОТРОПИЯ НА ЭКСПРЕССИЮ
КАТИОННЫХ КАНАЛОВ TRPV1 И TRPV4 В МОНОНУКЛЕАРАХ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ *IN VITRO***

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Экспериментально доказано, что катионные каналы TRPV1 и TRPV4 вовлечены в развитие различных патологических процессов, характерных для бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и, таким образом, могут рассматриваться как потенциальные мишени для терапии данных заболеваний. **Цель.** Проанализировать влияние фармакологически активных соединений (ФАС) базисной терапии БА и ХОБЛ – будесонида, формотерола и тиотропия – на экспрессию белков TRPV1 и TRPV4 в мононуклеарах периферической крови *in vitro*. **Материалы и методы.** Мононуклеарные клетки для эксперимента были выделены из крови 9 практически здоровых добровольцев. Клетки инкубировали в контрольных условиях, либо в среде с будесонидом, формотеролом или тиотропием бромидом в серии концентраций: 1, 10 или 100 нМ, в течение 24 часов, а затем отмывали и анализировали общую экспрессию TRPV1 и TRPV4 методом непрямой проточной цитометрии. Значения экспрессии выражали в виде нормализованной медианной интенсивности флуоресценции (nMFI). **Результаты.** Будесонид, формотерол и тиотропий статистически значимо снижали экспрессию TRPV1 в лимфоцитах и моноцитах во всех проанализированных концентрациях. К примеру, исходная экспрессия в лимфоцитах (5,3 (4,9; 5,6)) при действии 10 нМ будесонида снижалась до 3,0 (2,6; 3,9) ($p = 0,008$), формотерола – до 2,8 (2,7; 3,6) ($p = 0,01$), тиотропия – до 2,8 (2,4; 3,0) ($p = 0,008$). Соответствующие показатели для моноцитов составляли 4,9 (4,6; 6,8) ($p = 0,02$), 4,4 (4,1; 6,4) ($p = 0,02$) и 4,3 (3,6; 4,7) ($p = 0,01$), при исходной экспрессии 10,2 (8,0; 10,3). В то же время, ингибирующий эффект ФАС на экспрессию TRPV4 отмечался преимущественно в лимфоцитах: 10 нМ будесонида, формотерола и тиотропия снижали экспрессию канала с 1,4 (1,3; 1,6) до 1,1 (1,0; 1,5) ($p = 0,04$), 1,0 (0,9; 1,4) ($p = 0,04$) и 1,0 (0,9; 1,3) ($p = 0,03$) соответственно. **Заключение.** Впервые установлено, что будесонид, формотерол и тиотропий могут снижать экспрессию катионных каналов TRPV1 и TRPV4 в мононуклеарах периферической крови *in vitro*. Полученные результаты расширяют представления о фармакологических эффектах препаратов базисной терапии БА и ХОБЛ и позволяют предположить существование дополнительного общего звена их фармакологического действия, связанного с регуляцией TRPV1/TRPV4 каналов.

Ключевые слова: TRPV1, TRPV4, экспрессия, ингаляционная фармакотерапия, ХОБЛ, астма, проточная цитометрия, лимфоциты, моноциты.

**EFFECT OF BUDESONIDE, FORMOTEROL AND TIOTROPIUM ON THE
EXPRESSION OF TRPV1 AND TRPV4 CATION CHANNELS IN PERIPHERAL BLOOD
MONONUCLEAR CELLS *IN VITRO***

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

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

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

Denis E. Naumov, PhD (Med.), Head of Laboratory 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., Сугайло И.Ю., Гассан Д.А., Шелудько Е.Г., Синюк А.А. Эффект будесонида, формотерола и тиотропия на экспрессию катионных каналов TRPV1 и TRPV4 в мононуклеарах периферической крови *in vitro* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.100. С.77–87. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-77-87

For citation:

Naumov D.E., Nekrasova O.O., Sugaylo I.Yu., Gassan D.A., Sheludko E.G., Sinyuk A.A. Effect of budesonide, formoterol and tiotropium on the expression of TRPV1 and TRPV4 cation channels in peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (100):77–87 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-77-87

SUMMARY. Introduction. Experimental evidence has demonstrated that the cation channels TRPV1 and TRPV4 are involved in the development of various pathological processes characteristic of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and, therefore, may be considered potential therapeutic targets for these diseases. **Aim.** To analyze the effects of the maintenance therapy drugs used for asthma and COPD – budesonide, formoterol, and tiotropium – on the expression of TRPV1 and TRPV4 proteins in peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. **Materials and methods.** Mononuclear cells for the experiment were isolated from the blood of 9 apparently healthy volunteers. The cells were incubated under control conditions or in medium containing budesonide, formoterol fumarate, or tiotropium bromide at concentrations of 1, 10, or 100 nM for 24 hours. After incubation, the cells were washed, and total TRPV1 and TRPV4 expression was analyzed by indirect flow cytometry. Expression values were presented as normalized median fluorescence intensity (nMFI). **Results.** Budesonide, formoterol, and tiotropium significantly reduced TRPV1 expression in lymphocytes and monocytes at all analyzed concentrations. For example, baseline TRPV1 expression in lymphocytes was 5.3 (4.9; 5.6), whereas exposure to 10 nM budesonide reduced it to 3.0 (2.6; 3.9) ($p = 0.008$), formoterol – to 2.8 (2.7; 3.6) ($p = 0.01$), and tiotropium – to 2.8 (2.4; 3.0) ($p = 0.008$). The corresponding values for monocytes were 4.9 (4.6; 6.8) ($p = 0.02$), 4.4 (4.1; 6.4) ($p = 0.02$), and 4.3 (3.6; 4.7) ($p = 0.01$), respectively, compared with baseline expression of 10.2 (8.0; 10.3). At the same time, the inhibitory effect of the drugs on TRPV4 expression was observed predominantly in lymphocytes: 10 nM budesonide, formoterol, and tiotropium reduced channel expression from 1.4 (1.3; 1.6) to 1.1 (1.0; 1.5) ($p = 0.04$), 1.0 (0.9; 1.4) ($p = 0.04$), and 1.0 (0.9; 1.3) ($p = 0.03$), respectively. **Conclusion.** It was established for the first time that budesonide, formoterol, and tiotropium can reduce the expression of TRPV1 and TRPV4 cation channels in peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. The obtained results expand current understanding of the pharmacological effects of asthma and COPD maintenance therapy and suggest the existence of an additional common component of their pharmacological action associated with the regulation of TRPV1/TRPV4 channels.

Key words: TRPV1, TRPV4, expression, inhalation pharmacotherapy, COPD, asthma, flow cytometry, lymphocytes, monocytes.

Несмотря на существенный прогресс в лечении бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), у значительной части пациентов сохраняется недостаточный контроль заболевания, высокий риск обострений, а также признаки продолжающегося воспаления и ремоделирования бронхов. Современные обзоры подчеркивают, что дальнейшее улучшение исходов связано с поиском новых молекулярных мишеней, уточнением эндотипов и биомаркеров ответа на таргетную терапию [1, 2]. Исследования, проведенные за последние годы, указывают на перспективность подходов с модуляцией активности катионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) для лечения БА и ХОБЛ. Данные каналы широко экспрессируются в респираторном тракте и рассматриваются в качестве важных регуляторов барьерной функции, иммунного ответа и тканевого ремоделирования в дыхательных путях [3]. Среди прочих, в контексте БА и ХОБЛ интерес для изучения представляют каналы ванилоидного подтипа TRPV1 и TRPV4, подробные данные о взаимосвязи которых с этими заболеваниями приведены далее.

Ранее нами была выявлена увеличенная экспрессия TRPV1 на альвеолярных макрофагах больных ХОБЛ, а также на макрофагах, дифференцированных *in vitro* из моноцитов больных лиц [4]. TRPV1, наряду с TRP-каналами анкиринового подтипа – TRPA1, может опосредовать повреждение эпителиальных клеток сигаретным дымом, провоцируя воспаление, оксидативный стресс и митохондриальную дисфункцию [5]. Сигаретный дым способен увеличивать экспрессию TRPV1 в тканях легких у крыс. При этом нокдаун экспрессии данного гена на фоне экспозиции с сигарет-

ным дымом приводил к снижению числа клеток в бронхоальвеолярном лаваже, уменьшению воспалительной инфильтрации бронхов, а также ингибированию продукции интерлейкина (IL)-6, IL-13 и хемокина CXCL1 (GRO- α). Одновременно отмечалось снижение признаков ремоделирования дыхательных путей, в том числе – экспрессии α -гладкомышечного актина, депозиции коллагена и уменьшение толщины бронхиальной стенки. Подавление экспрессии TRPV1 также сопровождалось снижением активности сигнальной оси, включающей ядерный фактор NF- κ B и каскад трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF- β 1/Smad2), вероятно, ответственной за развитие ранее перечисленных патологических изменений [6]. Кроме этого, в работе Zhou L. et al. был обнаружен терапевтический эффект лютеолина в модели ХОБЛ у мышей, по крайней мере, частично опосредованный снижением экспрессии белка TRPV1 [7]. Увеличение экспрессии TRPV1 также отмечается в бронхиальном эпителии лиц с тяжелой, резистентной к терапии БА [8], а ингибирование данного канала ослабляло бронхиальную гиперреактивность, воспаление, метаплазию бокаловидных клеток и субэпителиальный фиброз на фоне действия IL-13 в модели БА у мышей [9].

Rao Y. et al. находили повышенную экспрессию TRPV4 в альвеолярном эпителии больных ХОБЛ, а также установили, что в модели заболевания у мышей, нокдаун TRPV4 ослаблял пироптоз (провоспалительная форма клеточной смерти), индуцированный сигаретным дымом, и снижал экспрессию провоспалительных цитокинов при одновременном увеличении активности противовоспалительных генов (*NQO1*, *MNSOD*, *CAT*) [10]. Повышенный уровень

TRPV4 отмечался на альвеолярных макрофагах больных ХОБЛ с прогрессирующей бронхиальной обструкцией. Кроме того, среди обследованных пациентов уровень экспрессии имел прямую корреляцию со скоростью прогрессирования [11]. Гиперэкспрессия TRPV4 также характерна для дыхательных путей больных БА. Полученные данные указывают на вероятную роль TRPV4 в развитии аллергического воспаления, ассоциированного с БА. Снижение экспрессии TRPV4 в крупных секреторных клетках дыхательных путей приводило к снижению продукции хемокина CCL2 (MCP-1) после ингаляции аллергена *Alp1*, обладающего протеазной активностью, что далее сопровождалось сниженным числом овалбумин-специфических Т-клеток, $GATA3^+$ Th-клеток, дендритных клеток и эозинофилов. Напротив, гиперэкспрессия TRPV4 приводила к усиленному накоплению перечисленных клеток в легких мышей [12]. Al-Azzam N. et al. продемонстрировали, что TRPV4 опосредует дифференцировку легочных фибробластов в миофибробласты и ремоделирование дыхательных путей при хронической аллергической БА [13], а Bonvini S.J. et al. было установлено, что активация TRPV4 на гладкой мускулатуре бронхов может сопровождаться бронхоконстрикцией за счет стимуляции выброса аденозинтрифосфата, его связывания с пуриnergическими P2X4-рецепторами на тучных клетках и высвобождения последними цистеиниловых лейкотриенов [14].

Несмотря на то, что накоплено достаточно данных, подтверждающих существенный вклад TRPV1 и TRPV4 в формирование БА и ХОБЛ, к настоящему моменту в научной литературе отсутствуют данные о влиянии фармакологических препаратов, часто используемых в ингаляционной форме в качестве основной терапии при данных заболеваниях, на экспрессию каналов TRPV1 и TRPV4.

Таким образом, целью настоящего исследования было проанализировать влияние фармакологически активных соединений (ФАС) каждого основного класса ингаляционных препаратов базисной терапии БА и ХОБЛ (ингаляционные глюкокортикоиды, длительно действующие β_2 -адреномиметики и м-холинолитики) на экспрессию белка TRPV1 и TRPV4 в мононуклеарах периферической крови в условиях *in vitro*.

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 2024 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 качестве доноров мононуклеарных клеток крови

для эксперимента послужили девять некуривших практически здоровых добровольцев в возрасте $39,6 \pm 1,88$ лет (44% мужчин). Выделение мононуклеаров производили следующим образом. Венозную кровь собирали в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА) и центрифугировали в течение 15 минут при 1000g для получения лейкоцитов. Лейкоциты отбирали пастеровской пипеткой и переносили в новую пробирку. К отобраным клеткам добавляли фосфатно-солевой буфер (ФСБ) до конечного объема 9 мл и перемешивали. В новой пробирке объемом 15 мл полученную суспензию медленно наслаивали на 3 мл фиколла с плотностью 1,077 г/мл (Биолот, Россия) и затем центрифугировали при 400g в течение 40 минут при температуре 23°C. В стерильную коническую пробирку объемом 15 мл отбирали мононуклеары периферической крови. Для удаления тромбоцитов полученные клетки трижды отмывали, добавляя стерильный ФСБ до полного объема пробирки, и осаждавая центрифугированием при 150g 10 минут. После третьей отмывки супернатант декантировали и ресуспендировали осадок в 1 мл среды RPMI-1640 (Corning, США), содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки, 1% пенициллина/стрептомицина.

Перед проведением основного эксперимента тестировали влияние будесонида, формотерола и тиотропия на жизнеспособность клеток. Для этого клетки помещали в 96-луночный планшет, приводя их число на 1 лунку к одинаковому значению для разных доноров, инкубировали с ФАС в различных концентрациях, а также в контрольных условиях в течение суток. По окончании экспозиции в каждую лунку добавляли реагент ССК-8 (Vazyme, КНР) в соответствии с инструкцией производителя и инкубировали 2 часа при 37°C, после чего измеряли оптическую плотность на планшетном ридере Clariostar Plus (BMG Labtech, Германия) на 450 нм. Жизнеспособность рассчитывали как процент от контроля, предварительно вычитая фоновое поглощение среды.

Эксперимент проводили в 12-луночных планшетах при 37°C в атмосфере с 5% CO_2 . В лунки вносили будесонид (Aladdin Scientific, КНР), формотерола фумарат (Sigma-Aldrich, США) или тиотропия бромид (Sigma-Aldrich, США) в серии концентраций 1-10-100 нМ; в контрольные лунки добавляли растворитель – диметилсульфоксид до конечной концентрации 0,001%, что соответствовало концентрации данного растворителя в лунках, содержащих 100 нМ каждого из ФАС. Спустя сутки инкубации клетки отмывали от среды и проводили подготовку для анализа на проточном цитофлуориметре.

Экспрессию белка TRPV1 и TRPV4 измеряли с помощью непрямой проточной цитофлуориметрии на аппарате SinoCyte-B5R3V7 (Biosino, КНР). Клетки фиксировали 3% параформальдегидом и пермеабелизировали 0,5% сапонином в течение 15 минут при 4°C, а затем дважды отмывали в ФСБ. После предваритель-

ной обработки к мононуклеарам добавляли блокирующие антитела класса G, а через 15 минут – первичные антитела к TRPV1 или TRPV4 (Alomone Labs, Израиль) и инкубировали 30 минут при 4°C. После инкубации с первичными антителами клетки отмывали ФСБ и добавляли вторичные антитела к IgG кролика, конъюгированные с флуорохромом Alexa Fluor 488 (Abcam, Великобритания) еще на 30 мин. при 4°C. Клетки, окрашенные вторичными антителами, отмывали ФСБ и анализировали на проточном цитофлуориметре. Лимфоциты и моноциты гейтировали на графике FSC-H/BSC-H, а величину экспрессии определяли на канале FITC-H в виде нормализованной медианной интенсивности флуоресценции (nMFI). Для этого флуоресцентный сигнал клеток, инкубированных как с первичными, так и с вторичными антителами, нормировали на флуоресценцию клеток, инкубированных только с вторичными антителами.

Статистические расчеты выполняли в программном пакете SPSS Statistics 26 (IBM, США). В зависимости от типа распределения данные представлены в виде Me (Q1; Q3) – медианы, нижнего и верхнего квартилей, либо как $M \pm m$ – среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического. Соответствие распределения данных нормальному закону проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценку статистической значимости различий параметров в мононуклеарах крови проводили с помощью критерия знаковых рангов Уилкоксона. Анализ дозозависимого влияния ФАС на уровень экспрессии белка проводили с использованием линейных смешанных моделей. Поскольку измерения при концентрациях 1, 10 и 100 нМ были получены повторно у одних и тех же доноров, идентификатор донора включали в модель в качестве случайного эффекта, что позволяло учитывать внутрисубъектную зависимость наблюдений. В ка-

честве фиксированных факторов в модель включали вид ФАС, концентрацию и их взаимодействие. Поскольку исследованные концентрации представляли собой последовательные десятикратные разведения, для оценки линейного дозозависимого тренда использовали десятичный логарифм концентрации. Различия в характере дозового ответа между ФАС оценивали по значимости взаимодействия «вид ФАС × концентрация». Направление эффекта определяли по знаку коэффициента при концентрации: отрицательное значение свидетельствовало о снижении уровня экспрессии с увеличением дозы, положительное – о повышении. Для сравнительной интегральной оценки эффекта ФАС в диапазоне 1–100 нМ трапециевидным методом рассчитывали площадь под кривой (AUC) «log10 концентрации – эффект» для каждого случая. В качестве функции эффекта использовали величину Δ , отражающую относительное изменение уровня экспрессии от исходного контроля. Сравнение AUC между ФАС проводили с использованием критерия Фридмана для связанных выборок; при выявлении статистически значимых различий выполняли апостериорные попарные сравнения с использованием критерия Вилкоксона. Поправку на множественные сравнения и контроль частоты ложноположительных результатов (FDR) выполняли методом Бенджамини-Хохберга. Статистически значимыми признавались результаты, для которых скорректированное р-значение было $< 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

ФАС в протестированных концентрациях не оказывали существенного токсического воздействия на мононуклеары крови; во всех случаях средняя жизнеспособность клеток составляла не менее 90% (табл. 1).

Таблица 1

Влияние будесонида, формотерола и тиотропия в различных концентрациях на жизнеспособность мононуклеаров крови

Концентрация ФАС	Жизнеспособность (% от контрольных условий)		
	Будесонид	Формотерол	Тиотропий
1 нМ	139,1 ± 11,04	110,6 ± 3,24	110,8 ± 2,21
10 нМ	102,5 ± 1,57	103,8 ± 1,24	102,9 ± 2,11
100 нМ	94,1 ± 1,88	104,7 ± 4,23	92,3 ± 3,28

Будесонид, формотерол и тиотропий статистически значимо и в существенной степени снижали экспрессию TRPV1 в лимфоцитах и моноцитах во всех проанализированных концентрациях (табл. 2-3).

Ингибирующий эффект ФАС на экспрессию TRPV4 отмечался в лимфоцитах, но не моноцитах, где значимое снижение экспрессии канала наблюдалось лишь в единичном случае (табл. 4-5).

Мы не выявили значимых дозозависимых трендов изменения экспрессии TRPV1 и TRPV4 под действием будесонида, формотерола и тиотропия после выполнения коррекции уровней значимости на множественные сравнения (табл. 6-7). При этом до коррекции тренд изменения экспрессии TRPV1 в лимфоцитах был значим для будесонида (с нарастанием концентрации экспрессия снижалась) и формотерола (с нарастанием концентрации экспрессия увеличивалась) (табл. 6).

Таблица 2

Сравнительная характеристика экспрессии TRPV1 в лимфоцитах периферической крови исходно и на фоне действия ФАС в различных концентрациях

Условия эксперимента	Экспрессия, nMFI (Будесонид)	Экспрессия, nMFI (Формотерол)	Экспрессия, nMFI (Тиотропий)
Контроль	5,3 (4,9; 5,6)	5,3 (4,9; 5,6)	5,3 (4,9; 5,6)
1 нМ	3,2 (2,9; 3,3) ($p = 0,008$, $p_{adj} = 0,008$)	2,7 (2,5; 3,0) ($p = 0,01$, $p_{adj} = 0,01$)	3,0 (2,5; 3,1) ($p = 0,008$, $p_{adj} = 0,008$)
10 нМ	3,0 (2,6; 3,9) ($p = 0,008$, $p_{adj} = 0,008$)	2,8 (2,7; 3,6) ($p = 0,008$, $p_{adj} = 0,01$)	2,8 (2,4; 3,0) ($p = 0,008$, $p_{adj} = 0,008$)
100 нМ	2,7 (2,4; 3,2) ($p = 0,008$, $p_{adj} = 0,008$)	3,5 (3,3; 3,6) ($p = 0,008$, $p_{adj} = 0,01$)	2,8 (2,4; 3,9) ($p = 0,008$, $p_{adj} = 0,008$)

Примечание: здесь и далее: p – статистическая значимость различий при сравнении с контролем; p_{adj} – статистическая значимость различий, скорректированная по методу Бенджамини-Хохберга.

Таблица 3

Сравнительная характеристика экспрессии TRPV1 в моноцитах периферической крови исходно и на фоне действия ФАС в различных концентрациях

Условия эксперимента	Экспрессия, nMFI (Будесонид)	Экспрессия, nMFI (Формотерол)	Экспрессия, nMFI (Тиотропий)
Контроль	10,2 (8,0; 10,3)	10,2 (8,0; 10,3)	10,2 (8,0; 10,3)
1 нМ	5,6 (4,6; 5,9) ($p = 0,02$, $p_{adj} = 0,02$)	4,2 (3,6; 4,9) ($p = 0,01$, $p_{adj} = 0,02$)	4,7 (4,2; 5,1) ($p = 0,01$, $p_{adj} = 0,01$)
10 нМ	4,9 (4,6; 6,8) ($p = 0,02$, $p_{adj} = 0,02$)	4,4 (4,1; 6,4) ($p = 0,02$, $p_{adj} = 0,02$)	4,3 (3,6; 4,7) ($p = 0,01$, $p_{adj} = 0,01$)
100 нМ	4,8 (4,2; 5,5) ($p = 0,008$, $p_{adj} = 0,02$)	5,3 (4,8; 6,6) ($p = 0,01$, $p_{adj} = 0,02$)	4,3 (3,4; 6,3) ($p = 0,01$, $p_{adj} = 0,01$)

Таблица 4

Сравнительная характеристика экспрессии TRPV4 в лимфоцитах периферической крови исходно и на фоне действия ФАС в различных концентрациях

Условия эксперимента	Экспрессия, nMFI (Будесонид)	Экспрессия, nMFI (Формотерол)	Экспрессия, nMFI (Тиотропий)
Контроль	1,4 (1,3; 1,6)	1,4 (1,3; 1,6)	1,4 (1,3; 1,6)
1 нМ	1,1 (1,0; 1,3) ($p = 0,04$, $p_{adj} = 0,04$)	1,1 (0,9; 1,3) ($p = 0,008$, $p_{adj} = 0,02$)	1,1 (0,9; 1,2) ($p = 0,01$, $p_{adj} = 0,03$)
10 нМ	1,1 (1,0; 1,5) ($p = 0,04$, $p_{adj} = 0,04$)	1,0 (0,9; 1,4) ($p = 0,04$, $p_{adj} = 0,04$)	1,0 (0,9; 1,3) ($p = 0,02$, $p_{adj} = 0,03$)
100 нМ	1,1 (1,0; 1,4) ($p = 0,03$, $p_{adj} = 0,04$)	1,0 (1,0; 1,3) ($p = 0,02$, $p_{adj} = 0,03$)	1,0 (0,9; 1,3) ($p = 0,03$, $p_{adj} = 0,03$)

Таблица 5

Сравнительная характеристика экспрессии TRPV4 в моноцитах периферической крови исходно и на фоне действия ФАС в различных концентрациях

Условия эксперимента	Экспрессия, nMFI (Будесонид)	Экспрессия, nMFI (Формотерол)	Экспрессия, nMFI (Тиотропий)
Контроль	1,7 (1,6; 2,6)	1,7 (1,6; 2,6)	1,7 (1,6; 2,6)
1 нМ	1,3 (1,3; 1,8) ($p = 0,03$, $p_{adj} = 0,09$)	1,4 (1,1; 1,8) ($p = 0,02$, $p_{adj} = 0,06$)	1,2 (1,1; 1,7) ($p = 0,03$, $p_{adj} = 0,03$)
10 нМ	1,4 (1,2; 2,2) ($p = 0,31$, $p_{adj} = 0,31$)	1,2 (1,2; 2,0) ($p = 0,09$, $p_{adj} = 0,11$)	1,2 (1,2; 1,9) ($p = 0,14$, $p_{adj} = 0,14$)
100 нМ	1,3 (1,2; 1,8) ($p = 0,09$, $p_{adj} = 0,14$)	1,4 (1,3; 1,9) ($p = 0,11$, $p_{adj} = 0,11$)	1,2 (1,2; 1,8) ($p = 0,09$, $p_{adj} = 0,14$)

Таблица 6

Оценка дозозависимого тренда экспрессии TRPV1 (nMFI) в лимфоцитах и моноцитах на фоне возрастающих концентраций ФАС

ФАС	Коэффициент β (95%ДИ), p (лимфоциты)	Коэффициент β (95%ДИ), p (моноциты)
Будесонид	-0,24 (-0,45;-0,02) $p = 0,03$, $p_{adj} = 0,06$	-0,47 (-0,87;-0,07) $p = 0,02$, $p_{adj} = 0,06$
Формотерол	0,22 (0,01;0,43) $p = 0,04$, $p_{adj} = 0,06$	0,39 (-0,01;0,79) $p = 0,06$, $p_{adj} = 0,09$
Тиотропий	0,14 (-0,08;0,35) $p = 0,21$, $p_{adj} = 0,21$	0,20 (-0,20;0,61) $p = 0,32$, $p_{adj} = 0,32$

Таблица 7

Оценка дозозависимого тренда экспрессии TRPV4 (nMFI) в лимфоцитах и моноцитах на фоне возрастающих концентраций ФАС

ФАС	Коэффициент β (95%ДИ), p (лимфоциты)	Коэффициент β (95%ДИ), p (моноциты)
Будесонид	-0,03 (-0,06;0,02) $p = 0,11$, $p_{adj} = 0,33$	0,02 (-0,09;0,12) $p = 0,72$, $p_{adj} = 0,72$
Формотерол	0,01 (-0,02;0,04) $p = 0,42$, $p_{adj} = 0,63$	0,04 (-0,06;0,15) $p = 0,42$, $p_{adj} = 0,65$
Тиотропий	0,01 (-0,02;0,04) $p = 0,63$, $p_{adj} = 0,63$	0,04 (-0,06;0,15) $p = 0,43$, $p_{adj} = 0,65$

При анализе с помощью критерия Фридмана были найдены статистические значимые различия между эффектами ФАС на экспрессию TRPV1 в моноцитах (табл. 8), однако дальнейшие апостериорные сравнения не достигали статистической значимости (будесонид-формотерол $p = 0,09$, будесонид-тиотропий $p = 0,07$, формотерол-тиотропий $p = 0,05$).

В ходе проведенного исследования было показано, что будесонид, формотерол и тиотропий – ФАС, входящие в состав препаратов, широко применяемых в качестве базисной терапии БА и ХОБЛ – в условиях *in vitro* способны снижать экспрессию катионных каналов TRPV1 (в лимфоцитах и моноцитах) и TRPV4

(преимущественно в лимфоцитах) в диапазоне концентраций 1–100 нМ. При этом мы не выявили значимых линейных дозозависимых эффектов данных ФАС на экспрессию каналов, а также не обнаружили достоверных различий, сравнивая интегральные эффекты ФАС между собой.

В доступной литературе упоминания о возможной модуляции экспрессии TRPV1/TRPV4 глюкокортикоидами, адреномиметиками и холинолитиками немногочисленны и во многом противоречивы. При этом наибольшее число работ посвящено влиянию глюкокортикоидных гормонов. Так, Wang H. et al. показали, что введение дексаметазона беременным крысам не из-

меняло экспрессию *Trpv1* в дорсальных корешковых ганглиях и спинном мозге у потомства [15]. В то же время в клетках HeLa кортизол увеличивал деградацию TRPV1 за счет активации аутофагии [16], тогда как в работе Hong S. et al. кортикостерон, напротив, повышал экспрессию TRPV1 в дорсальных корешковых ганглиях крыс как *in vivo*, так и *ex vivo* [17]. Что касается влияния глюкокортикоидов на TRPV4, нами было найдено лишь одно исследование, в котором показано ингибирующее действие дексаметазона на экспрессию гена *Trpv4* в ткани трахеи мышей [18]. Единичная ра-

бота, посвященная оценке влияния адrenomиметиков на TRPV1, показала, что норадrenalин увеличивал экспрессию белка TRPV1 в дорсальном корешковом ганглии крыс *ex vivo* [19]. Аналогичных исследований в отношении TRPV4, а также данных о влиянии антагонистов холинорецепторов на экспрессию TRPV-каналов обнаружить не удалось. Таким образом, с учетом малого числа доступных исследований и того, что большинство из них выполнено на нервной ткани, сопоставление полученных нами результатов с уже опубликованными данными является затруднительным.

Таблица 8

Сравнительная интегральная оценка фармакологического эффекта протестированных ФАС на экспрессию TRPV1 и TRPV4 в мононуклеарах крови

	Будесонид	Формотерол	Тиотропий	Значимость (критерий Фридмана)
AUC ΔTRPV1 (лимфоциты)	-0,87 (-1,10; -0,43)	-0,83 (-1,09; -0,53)	-0,85 (-1,15; -0,53)	p = 0,24, p _{adj} = 0,26
AUC ΔTRPV1 (моноциты)	-0,75 (-1,01; -0,24)	-0,85 (-1,17; -0,65)	-0,94 (-1,34; -0,69)	p = 0,004, p _{adj} = 0,02
AUC ΔTRPV4 (лимфоциты)	-0,47 (-0,72; 0,01)	-0,60 (-0,77; -0,04)	-0,59 (-0,75; -0,13)	p = 0,26, p _{adj} = 0,26
AUC ΔTRPV4 (моноциты)	-0,44 (-0,54; -0,01)	-0,35 (-0,67; 0,07)	-0,37 (-0,65; -0,03)	p = 0,10, p _{adj} = 0,20

Основываясь на литературных данных, можно предположить, что условия, использованные в настоящем *in vitro* эксперименте, были релевантны клинической практике, так как концентрации ФАС были сопоставимы с их локальными концентрациями в респираторном тракте при ингаляционном введении. Для ориентировочной оценки была рассчитана средняя концентрация препаратов в жидкости, покрывающей дыхательные пути (airway surface liquid, ASL), при условии равномерного распределения легочно-депонированной фракции препарата в суммарном объеме ASL. Согласно опубликованным данным, объем ASL у здорового человека составляет около 1 мл в трахее и бронхах и 2,6 мл в бронхиолах. В патологических условиях, сопровождающихся гиперсекрецией, эти объемы могут многократно увеличиваться, достигая 85 мл и 90 мл соответственно [20].

Принимая среднюю легочную депозицию компонентов комбинации будесонид/формотерол за 30% от номинальной дозы [21], можно рассчитать, что после ингаляции 200 мкг будесонида его средняя концентрация в ASL будет варьировать от сотен нМ при выраженной гиперсекреции до десятков мкМ при нормальном объеме жидкости. Для формотерола (номинальная доза 6 мкг) при аналогичных условиях расчетные значения окажутся в диапазоне от десятков нМ до единиц мкМ. В случае тиотропия, вводимого через порошковый ингалятор (доза 18 мкг, депозиция около 20% [22]), среднее содержание вещества в ASL

после ингаляции также будет находиться в пределах от десятков нМ при гиперсекреции до единиц мкМ в физиологических условиях. Таким образом, даже при консервативной оценке, учитывающей выраженное разведение препарата в увеличенном объеме ASL при гиперсекреции, расчетные локальные концентрации формотерола и тиотропия попадают в наномолярный диапазон, а будесонида – в диапазон сотен наномолей и выше.

Можно выделить следующие ограничения проведенного исследования. Во-первых, выбранный диапазон концентраций ФАС, хотя и был оправдан с биологической точки зрения, оказался, по-видимому, недостаточно широким и не позволил полноценно охарактеризовать дозозависимый эффект, а также определить полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC50). В связи с этим, в дальнейшем для оценки влияния на экспрессию TRPV имеет смысл использовать субнаномолярный диапазон концентраций каждого ФАС и/или отслеживать изменение экспрессии на более ранних временных точках (6–12 часов). Во-вторых, в настоящем исследовании не были определены механизмы ингибирующего воздействия ФАС на уровень белка, в том числе не установлено, является ли наблюдаемый эффект следствием непосредственной модуляции активности соответствующих генов, или же он является вторичным и опосредован другими механизмами. В данном аспекте, в качестве первичной точки контроля может быть рекомендовано

определение экспрессии *TRPV1/TRPV4* на уровне мРНК. В-третьих, мы проводили эксперимент только на мононуклеарах, тогда как для патологических процессов БА и ХОБЛ наибольшую релевантность имеет эпителий дыхательных путей и альвеол. Кроме того, сам характер исследования (*in vitro*), а также привлечение здоровых доноров не позволяют полноценно экстраполировать полученные результаты на пациентов с БА или ХОБЛ.

Заключение

Накопленные к настоящему времени экспериментальные данные свидетельствуют о существенной роли катионных каналов *TRPV1* и *TRPV4*, экспрессируемых различными клетками респираторного тракта, в реализации серии патологических феноменов, характерных для БА и ХОБЛ (воспаление, бронхоконстрикция, ремоделирование дыхательных путей). Таким образом, фармакологическая модуляция активности и экспрессии данных рецепторных белков может рассматриваться как перспективное дополнительное направление при оптимизации подходов к профилактике и лечению хронических респираторных заболеваний с синдромом бронхиальной обструкции. В настоящей работе нам удалось впервые продемонстрировать, что будесонид, формотерол и тиотропий, в ингаляционных формах рутинно используемые для терапии БА и ХОБЛ, способны снижать экспрессию *TRPV1* и *TRPV4* в мононуклеарах крови *in vitro* в наномолярном диапазоне концентраций. В связи с этим, нельзя исключить,

что клинический эффект приведенных препаратов в определенной мере может быть связан с модуляцией экспрессии *TRPV* каналов.

Дальнейшие исследования могут быть направлены на анализ временной динамики изменений экспрессии *TRPV1* и *TRPV4* на уровне мРНК и белка под влиянием будесонида, формотерола и тиотропия, а также на оценку фармакологически индуцированных изменений функциональной активности каналов, включая кальциевый ответ на специфические агонисты. Важным также представляется оценка воспроизводимости выявленных фармакологических эффектов в различных клеточных популяциях – лейкоцитах, эпителиальных клетках дыхательных путей и клетках гладкой мускулатуры бронхов, в том числе, *in vivo* в условиях воспалительной стимуляции, близкой к патогенетическому контексту БА и ХОБЛ.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование выполнено в рамках государственного задания (№ 125031904161-5)

Funding Sources

The study was carried out under the State Assignment (No. 125031904161-5)

ЛИТЕРАТУРА

1. Seluk L., Davis A.E., Rhoads S., Wechsler M.E. Novel asthma treatments: advancing beyond approved novel step-up therapies for asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2025. Vol.134, Iss.1. P.9–18. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2024.09.016>
2. Singh D., Menéndez Lobo A., Higham A., Alcázar Navarrete B. Biological therapy in COPD management: current evidence, challenges and opportunities // *Arch. Bronconeumol.* 2025. Vol.61, Iss.11. P.690–696. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2025.07.017>
3. Müller I., Alt P., Rajan S., Schaller L., Geiger F., Dietrich A. Transient receptor potential (TRP) channels in airway toxicity and disease: an update // *Cells.* 2022. Vol.11, Iss.18. Article number:2907. <https://doi.org/10.3390/cells11182907>
4. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Мальцева Т.А. Сравнительная характеристика уровней экспрессии TRP каналов на макрофагах больных хронической обструктивной болезнью легких // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2022. Вып.85. С.37–46. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-85-37-46>
5. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke-induced airway epithelial cell injury model // *Free Radic. Biol. Med.* 2019. Vol.134. P.229–238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004>
6. Mao W., Lan F., Liu Z., Yang T., Tan H., Yang Z. Effect of down-regulating TRPV1 on airway remodeling in COPD rats based on NF-κB/TGF-β1/Smads pathway analysis // *Minerva Med.* 2024. Vol.115. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.24.09314-5>
7. Zhou L., Jian T., Wan Y., Huang R., Fang H., Wang Y., Liang C., Ding X., Chen J. Luteolin alleviates oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke via modulation of the TRPV1 and CYP2A13/NRF2 signaling pathways // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol.25, Iss.1. Article number:369. <https://doi.org/10.3390/ijms25010369>
8. McGarvey L.P., Butler C.A., Stokesberry S., Polley L., McQuaid S., Abdullah H., Ashraf S., McGahon M.K., Curtis T.M., Arron J., Choy D., Warke T.J., Bradding P., Ennis M., Zholos A., Costello R.W., Heaney L.G. Increased expression of bronchial epithelial transient receptor potential vanilloid 1 channels in patients with severe asthma // *J. Allergy Clin.*

Immunol. 2014. Vol.133, Iss.3. P.704–712.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.016>

9. Rehman R., Bhat Y.A., Panda L., Mabalirajan U. TRPV1 inhibition attenuates IL-13 mediated asthma features in mice by reducing airway epithelial injury // *Int. Immunopharmacol.* 2013. Vol.15, Iss.3. P.597–605. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.02.010>

10. Rao Y., Gai X., Xiong J., Le Y., Sun Y. Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4 mediates pyroptosis in chronic obstructive pulmonary disease // *Front. Physiol.* 2021. Vol.12. Article number:783891. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.783891>

11. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Гассан Д.А., Котова О.О., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Особенности экспрессии TRP каналов и цитокиновый профиль мокроты у больных хронической обструктивной болезнью легких с прогрессирующей бронхиальной обструкцией // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2022. Вып.86. С.24–32. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-24-32>

12. Wiesner D.L., Merkhofer R.M., Ober C., Kujoth G.C., Niu M., Keller N.P., Gern J.E., Brockman-Schneider R.A., Evans M.D., Jackson D.J., Warner T., Jarjour N.N., Esnault S.J., Feldman M.B., Freeman M., Mou H., Vyas J.M., Klein B.S. Club cell TRPV4 serves as a damage sensor driving lung allergic inflammation // *Cell Host Microbe.* 2020. Vol.27, Iss.4. P.614–628.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.006>

13. Al-Azzam N., Teegala L.R., Pokhrel S., Ghebregziabher S., Chachkovskyy T., Thodeti S., Gavilanes I., Covington K., Thodeti C.K., Paruchuri S. Transient receptor potential vanilloid channel regulates fibroblast differentiation and airway remodeling by modulating redox signals through NADPH oxidase 4 // *Sci. Rep.* 2020. Vol.10, Iss.1. Article number:9827. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66617-2>

14. Bonvini S.J., Birrell M.A., Dubuis E., Adcock J.J., Wortley M.A., Flajolet P., Bradding P., Belvisi M.G. Novel airway smooth muscle-mast cell interactions and a role for the TRPV4-ATP axis in non-atopic asthma // *Eur. Respir. J.* 2020. Vol.56, Iss.1. Article number:1901458. <https://doi.org/10.1183/13993003.01458-2019>

15. Wang H., Zhou M., Cong B., He P., Xu M., Ni X., Ma B. Transient changes in P2X3 but not TRPV1 mRNA expression in rat after prenatal exposure to glucocorticoids // *Auton. Neurosci.* 2008. Vol.141, Iss.1-2. P.112–116. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2008.03.010>

16. Ahn S., Park J., An I., Jung S.J., Hwang J. Transient receptor potential cation channel V1 (TRPV1) is degraded by starvation- and glucocorticoid-mediated autophagy // *Mol. Cells.* 2014. Vol.37, Iss.3. P.257–263. <https://doi.org/10.14348/molcells.2014.2384>

17. Hong S., Zheng G., Wu X., Snider N.T., Owyang C., Wiley J.W. Corticosterone mediates reciprocal changes in CB1 and TRPV1 receptors in primary sensory neurons in the chronically stressed rat // *Gastroenterology.* 2011. Vol.140, Iss.2. P.627–637.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.11.003>

18. Lee B., Ahn C., Jeon B.H., Jung E.M., Yoo Y.M., Jeung E.B. Regulatory effect of dexamethasone on tracheal calcium processing proteins and mucosal secretion // *J. Physiol. Pharmacol.* 2019. Vol.70, Iss.1. <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.1.12>

19. Zhu L., Zhao L., Qu R., Zhu H.Y., Wang Y., Jiang X., Xu G.Y. Adrenergic stimulation sensitizes TRPV1 through upregulation of cystathionine β -synthetase in a rat model of visceral hypersensitivity // *Sci. Rep.* 2015. Vol.5. Article number:16109. <https://doi.org/10.1038/srep16109>

20. Hirsh A.J. Altering airway surface liquid volume: inhalation therapy with amiloride and hyperosmotic agents // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002. Vol.54, Iss.11. P.1445–1462. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00161-8](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00161-8)

21. Farkas Á., Jókay Á., Balásházy I., Fűri P., Müller V., Tomisa G., Horváth A. Numerical simulation of emitted particle characteristics and airway deposition distribution of Symbicort® Turbuhaler® dry powder fixed combination aerosol drug // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016. Vol.93. P.371–379. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.036>

22. Brand P., Meyer T., Weuthen T., Timmer W., Berkel E., Wallenstein G., Scheuch G. Lung deposition of radiolabeled tiotropium in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol.47, Iss.10. P.1335–1341. <https://doi.org/10.1177/0091270006295788>

REFERENCES

1. Seluk L., Davis A.E., Rhoads S., Wechsler M.E. Novel asthma treatments: Advancing beyond approved novel step-up therapies for asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2025; 134(1):9–18. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2024.09.016>
2. Singh D., Menéndez Lobo A., Higham A., Alcázar Navarrete B. Biological therapy in COPD management: current evidence, challenges and opportunities. *Arch. Bronconeumol.* 2025; 61(11):690–696. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2025.07.017>
3. Müller I., Alt P., Rajan S., Schaller L., Geiger F., Dietrich A. Transient receptor potential (TRP) channels in airway toxicity and disease: an update. *Cells* 2022; 11(18):2907. <https://doi.org/10.3390/cells11182907>
4. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Мaltseva T.A. [Comparative characteristics of TRP channels expression levels on the macrophages of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 85:37–46 (in Russian).

<https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-85-37-46>

5. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke-induced airway epithelial cell injury model. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 134:229–238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004>

6. Mao W., Lan F., Liu Z., Yang T., Tan H., Yang Z. Effect of down-regulating TRPV1 on airway remodeling in COPD rats based on NF- κ B/TGF- β 1/Smads pathway analysis. *Minerva Med.* 2024; 115. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.24.09314-5>

7. Zhou L., Jian T., Wan Y., Huang R., Fang H., Wang Y., Liang C., Ding X., Chen J. Luteolin alleviates oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke via modulation of the TRPV1 and CYP2A13/NRF2 signaling pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 25(1):369. <https://doi.org/10.3390/ijms25010369>

8. McGarvey L.P., Butler C.A., Stokesberry S., Polley L., McQuaid S., Abdullah H., Ashraf S., McGahon M.K., Curtis T.M., Arron J., Choy D., Warke T.J., Bradding P., Ennis M., Zholos A., Costello R.W., Heaney L.G. Increased expression of bronchial epithelial transient receptor potential vanilloid 1 channels in patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133(3):704–712.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.016>

9. Rehman R., Bhat Y.A., Panda L., Mabalirajan U. TRPV1 inhibition attenuates IL-13 mediated asthma features in mice by reducing airway epithelial injury. *Int. Immunopharmacol.* 2013; 15(3):597–605. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.02.010>

10. Rao Y., Gai X., Xiong J., Le Y., Sun Y. Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4 mediates pyroptosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Physiol.* 2021; 12:783891. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.783891>

11. Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Gassan D.A., Kotova O.O., Gorchakova Ya.G., Sheludko E.G. [Peculiarities of TRP channels expression and cytokine profile of sputum in patients with chronic obstructive pulmonary disease and progressive bronchial obstruction]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 86:24–32 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-24-32>

12. Wiesner D.L., Merkhofer R.M., Ober C., Kujoth G.C., Niu M., Keller N.P., Gern J.E., Brockman-Schneider R.A., Evans M.D., Jackson D.J., Warner T., Jarjour N.N., Esnault S.J., Feldman M.B., Freeman M., Mou H., Vyas J.M., Klein B.S. Club cell TRPV4 serves as a damage sensor driving lung allergic inflammation. *Cell Host Microbe* 2020; 27(4):614–628.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.006>

13. Al-Azzam N., Teegala L.R., Pokhrel S., Ghebregziabher S., Chachkovskyy T., Thodeti S., Gavilanes I., Covington K., Thodeti C.K., Paruchuri S. Transient receptor potential vanilloid channel regulates fibroblast differentiation and airway remodeling by modulating redox signals through NADPH oxidase 4. *Sci. Rep.* 2020; 10(1):9827. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66617-2>

14. Bonvini S.J., Birrell M.A., Dubuis E., Adcock J.J., Wortley M.A., Flajolet P., Bradding P., Belvisi M.G. Novel airway smooth muscle-mast cell interactions and a role for the TRPV4-ATP axis in non-atopic asthma. *Eur. Respir. J.* 2020; 56(1):1901458. <https://doi.org/10.1183/13993003.01458-2019>

15. Wang H., Zhou M., Cong B., He P., Xu M., Ni X., Ma B. Transient changes in P2X3 but not TRPV1 mRNA expression in rat after prenatal exposure to glucocorticoids. *Auton. Neurosci.* 2008; 141(1–2):112–116. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2008.03.010>

16. Ahn S., Park J., An I., Jung S.J., Hwang J. Transient receptor potential cation channel V1 (TRPV1) is degraded by starvation- and glucocorticoid-mediated autophagy. *Mol. Cells* 2014; 37(3):257–263. <https://doi.org/10.14348/molcells.2014.2384>

17. Hong S., Zheng G., Wu X., Snider N.T., Owyang C., Wiley J.W. Corticosterone mediates reciprocal changes in CB1 and TRPV1 receptors in primary sensory neurons in the chronically stressed rat. *Gastroenterology* 2011; 140(2):627–637.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.11.003>

18. Lee B., Ahn C., Jeon B.H., Jung E.M., Yoo Y.M., Jeung E.B. Regulatory effect of dexamethasone on tracheal calcium processing proteins and mucosal secretion. *J. Physiol. Pharmacol.* 2019; 70(1). <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.1.12>

19. Zhu L., Zhao L., Qu R., Zhu H.Y., Wang Y., Jiang X., Xu G.Y. Adrenergic stimulation sensitizes TRPV1 through upregulation of cystathionine β -synthetase in a rat model of visceral hypersensitivity. *Sci. Rep.* 2015; 5:16109. <https://doi.org/10.1038/srep16109>

20. Hirsh A.J. Altering airway surface liquid volume: inhalation therapy with amiloride and hyperosmotic agents. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002; 54(11):1445–1462. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00161-8](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00161-8)

21. Farkas Á., Jókay Á., Balásházy I., Fűri P., Müller V., Tomisa G., Horváth A. Numerical simulation of emitted particle characteristics and airway deposition distribution of Symbicort® Turbuhaler® dry powder fixed combination aerosol drug. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016; 93:371–379. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.036>

22. Brand P., Meyer T., Weuthen T., Timmer W., Berkel E., Wallenstein G., Scheuch G. Lung deposition of radiolabeled tiotropium in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Pharmacol.* 2007; 47(10):1335–1341. <https://doi.org/10.1177/0091270006295788>

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

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

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

Анастасия Андреевна Синюк, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: amur.asya@gmail.com

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

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

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

Anastasia A. Sinyuk, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: amur.asya@gmail.com

Поступила 30.04.2026
Принята к печати 29.05.2026

Received April 30, 2026
Accepted May 29, 2026

УДК 616-073.432.19[(616-053.31:616.233/24-007.17):(616-084:615.835:615.23)]

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-88-101

ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО ВВЕДЕНИЯ ТАУРАКТАНТА НОВОРОЖДЁННЫМ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ И УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕСПИРАТОРНОГО СТАТУСА

Е.В.Шестаков^{1,2}, В.Ю.Старков^{1,2}, В.С.Макаров^{1,2}, Д.С.Додров¹, Д.В.Светлакова^{1,2}, Т.С.Адылов^{1,2},
М.В.Евдокимова¹

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», 620066, г. Екатеринбург, ул. Комсомольская, 9

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

РЕЗЮМЕ. Введение. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – частое хроническое заболевание лёгких у недоношенных, ассоциированное с высоким риском респираторных и неврологических нарушений и смертностью. В качестве нового рекомендованного подхода к профилактике рассматривается ингаляционное применение таурактанта. **Цель:** оценить влияние ингаляционного введения таурактанта новорождённым с риском развития БЛД на клинические и ультразвуковые характеристики респираторного статуса. **Материалы и методы.** Исследование проводилось в ГБУЗ СО «ЕКПЦ» с 27.01.2024 по 31.12.2025, был включён 31 ребёнок, родившийся на сроке гестации <30 недель, получавший на 8–14-е сутки жизни респираторную терапию назальным постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР – англ. Continuous Positive Airway Pressure) или искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ). Осуществляли регистрацию балльных оценок ультразвукового исследования лёгких (УЗ-баллов) ежедневно до и после ингаляции таурактантом. **Результаты.** Из 10 эпизодов смены вида респираторной поддержки в период 1–5-го дня курса в 9 случаях была отмечена деэскалация, при этом в 6-ти случаях улучшение респираторного статуса наступало на 1-2-е сутки применения препарата. В общей выборке и группе исходного СРАР было зарегистрировано статистически значимое снижение УЗ-баллов ($p < 0,001$) за 1–5-й дни; в группе ИВЛ значимых изменений не отмечалось ($p > 0,05$). **Заключение.** Пятидневная ингаляционная профилактика таурактантом у недоношенных с риском БЛД ассоциировалась с ранней тенденцией к деэскалации респираторной поддержки и выраженным улучшением ультразвуковой картины у пациентов на назальном СРАР, тогда как у детей на ИВЛ выраженного эффекта не было получено.

Ключевые слова: новорожденные, бронхолегочная дисплазия, сурфактант, таурактант, ингаляция, ультразвуковое исследование лёгких.

IMPACT OF INHALED TAURACTANT ADMINISTRATION IN NEWBORNS AT RISK OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA ON CLINICAL AND ULTRASOUND CHARACTERISTICS OF RESPIRATORY STATUS

E.V.Shestakov^{1,2}, V.Yu.Starkov^{1,2}, V.S.Makarov^{1,2}, D.S.Dodrov¹, D.V.Svetlakova^{1,2}, T.S. Adylov^{1,2}, M.V.Evdokimova¹

¹Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, 9 Komsomolskaya Str., Yekaterinburg, 620066, Russian Federation

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Repina Str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

Контактная информация

Евгений Вячеславович Шестаков, канд. мед. наук, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорождённых, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», 620066, Россия, г. Екатеринбург, ул. Комсомольская, 9. E-mail: shestakev@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Evgenii V. Shestakov, MD, PhD (Med.), Head of Neonatal Intensive Care Unit, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, 9 Komsomolskaya Str., Yekaterinburg, 620066, Russian Federation. E-mail: shestakev@yandex.ru

Для цитирования:

Шестаков Е.В., Старков В.Ю., Макаров В.С., Додров Д.С., Светлакова Д.В., Адылов Т.С., Евдокимова М.В. Влияние ингаляционного введения таурактанта новорождённым с риском развития бронхолегочной дисплазии на клинические и ультразвуковые характеристики респираторного статуса // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.100. С.88–101. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-88-101

For citation:

Shestakov E.V., Starkov V.Yu., Makarov V.S., Dodrov D.S., Svetlakova D.V., Adylov T.S., Evdokimova M.V. Impact of inhaled tauractant administration in newborns at risk of bronchopulmonary dysplasia on clinical and ultrasound characteristics of respiratory status. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (100):88–101 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-88-101

SUMMARY. Introduction. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a common chronic lung disease in preterm infants, associated with a high risk of respiratory and neurological complications and mortality. Inhaled tauractant administration has recently been proposed as a novel preventive strategy. **Aim.** To evaluate the effect of inhaled tauractant on clinical and ultrasound characteristics of respiratory status in newborns at risk of BPD. **Materials and Methods.** The study was conducted at the Sverdlovsk Region State Healthcare Institution "Yekaterinburg Clinical Perinatal Center" from January 27, 2024, to December 31, 2025. Thirty-one infants with gestational age <30 weeks receiving nasal continuous positive airway pressure (CPAP) or mechanical ventilation (MV) on days 8–14 of life were included. Lung ultrasound scores (LUS) were recorded daily before and after tauractant inhalation. **Results.** Among 10 episodes of respiratory support modality change during days 1–5 of treatment, de-escalation occurred in 9 cases; in 6 of these, respiratory improvement was observed within the first 1–2 days of therapy. Statistically significant reductions in LUS were documented over days 1–5 in the overall cohort and specifically in the CPAP subgroup ($p < 0.001$). No significant changes were observed in the MV subgroup ($p > 0.05$). **Conclusion.** A five-day course of inhaled tauractant prophylaxis in preterm infants at risk of BPD was associated with early trends toward respiratory support de-escalation and marked improvement in lung ultrasound findings among infants on nasal CPAP, whereas no pronounced effect was observed in those receiving mechanical ventilation.

Бронхолёгочная дисплазия (БЛД) остаётся одной из ведущих причин поздней заболеваемости у недоношенных новорождённых и формирует комплекс долгосрочных респираторных осложнений у выживших детей [1]. Несмотря на прогресс в понимании патогенеза, механизмы повреждения незрелых лёгких остаются не полностью раскрытыми, а эффективность многих профилактических и терапевтических подходов ограничена.

Частота БЛД у крайне недоношенных детей остаётся высокой и существенно варьирует между странами и исследованиями [2]. По данным систематизированного анализа публикаций у детей, родившихся на сроке <28 недель гестации, она колеблется в зависимости от дизайна работы и критериев отбора, а при использовании популяционных выборок с определением БЛД по потребности в кислороде в 36 недель постконцептуального возраста, частота встречаемости заболевания также демонстрирует значимый разброс [3]. Согласно клиническим рекомендациям по БЛД 2024 г., популяционная частота заболевания в Российской Федерации в целом неизвестна; в отдельных регионах она составляет 0,13–0,28% среди всех родившихся [4]. В группе высокого риска находятся недоношенные со сроком гестации <30 недель и массой тела <1500 г, частота дисплазии у которых достигает 20%, при этом с уменьшением гестационного возраста и массы риск формирования БЛД возрастает [4, 5]. С учётом увеличения показателя выживаемости новорождённых на ранних сроках беременности, сохраняется потребность в развитии и оценке профилактических стратегий БЛД. В указанных выше клинических рекомендациях описана методика позднего ингаляционного введения легочного сурфактанта «Сурфактант-БЛ» (международное непатентованное наименование: таурактант) – природного высокоочищенного препарата, получаемого из лёгочной ткани крупного рогатого скота, с целью профилактики БЛД у новорождённых с высоким риском её формирования и ранними признаками повреждения лёгких [4]. Стоит отметить, что убедительных доказательств эффектив-

ности данного профилактического мероприятия в настоящий момент нет.

В рекомендациях и обзорах сурфактант-заместительная терапия рассматривается как патогенетическое лечение респираторного дистресс-синдрома (РДС). При этом обсуждение сурфактантной стратегии закономерно выходит за пределы «быстрой коррекции газообмена» и включает профилактику БЛД: чем раньше удастся стабилизировать лёгочную аэрацию и снизить потребность в инвазивной вентиляции/высокой фракции O_2 , тем меньше вклад вентиляционно-индуцированного повреждения в развитие БЛД [6–8].

Эволюция поиска оптимального введения сурфактанта развивалась от малоэффективного аэрозольного [9] до классического эндотрахеального способа, демонстрирующего выраженный положительный эффект на механику лёгких и клинические проявления РДС [10]. Однако эндотрахеальная инстиляция через интубационную трубку у глубоко недоношенных может проявляться эпизодами нестабильности – десатурации и брадикардии, а непродолжительная механическая искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) рассматривается как фактор риска развития БЛД [8]. Дальнейшее развитие терапии РДС привело к появлению менее инвазивных способов введения сурфактанта – INSURE (англ. Intubation-Surfactant-Extubation, интубация-сурфактант-экстубация) и LISA (англ. Less Invasive Surfactant Administration, малоинвазивное введение сурфактанта), ставших важным шагом к уменьшению потребности в интубации и сокращению экспозиции ИВЛ [7, 11, 12]. Вместе с тем перечисленные методы не устраняют полностью воздействие на гортань и трахею ребёнка, оставаясь инвазивными манипуляциями.

Описаны исследования по применению «Сурфактанта-БЛ» в российской клинической практике. Препарат эффективен во взрослой реаниматологии при остром лёгочном повреждении, остром РДС, кардиохирургических вмешательствах как компонент комплексного лечения, причем ключевое значение имеют сроки начала и путь его введения [13–15]. Также имеется положительный опыт ингаляционного введения

«Сурфактанта-БЛ» при тяжёлых пневмониях, вызванных COVID-19 [16]. Важно отметить, что данные по применению препарата у новорождённых детей не столь однозначны.

В этой связи объективизация мониторинга состояния лёгких у недоношенных детей на фоне профилактических вмешательств представляется актуальной задачей. Для ее решения рассматривается использование ультразвукового исследования (УЗИ) лёгких как доступного инструментального метода, применимого у постели пациента, позволяющего с высокой чувствительностью выполнять диагностику респираторных нарушений у новорождённых детей и оценивать динамику эхографических признаков [17]. Следует также отметить слабую изученность влияния ингаляционной терапии (для профилактики БЛД) «Сурфактантом-БЛ» на ультразвуковой профиль лёгких у новорождённых.

Ранее нами были опубликованы результаты пилотного проспективного исследования динамики ультразвуковой картины лёгких при ингаляционной профилактике БЛД препаратом «Сурфактант-БЛ» у крайне недоношенных 14 новорождённых [18]. В настоящей работе представлены финальные данные исследования с расширением периода наблюдения до двух лет и увеличением выборки пациентов, что позволяет сделать более полные и достоверные выводы.

Цель исследования: оценить влияние ингаляционного введения таурактанта новорождённым с риском развития БЛД на клинические и ультразвуковые характеристики респираторного статуса.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное одноцентровое исследование в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН) Государственного бюджетного учреждения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» (ГБУЗ СО «ЕКПЦ») в период 27.01.2024–31.12.2025. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ СО «ЕКПЦ» (№9 от 25.01.2024). От законных представителей было получено информированное добровольное согласие на проведение диагностических и лечебных процедур и использование обезличенных данных в научных целях.

В исследование включали новорождённых с гестационным возрастом (ГВ) <30 недель, находившихся на 8–14-е сутки жизни на инвазивной искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) или назальной СРАР-терапии (СРАР – англ. Continuous Positive Airway Pressure, постоянное положительное давление в дыхательных путях), с отсутствием признаков инфекционного процесса или иной причины дыхательной недостаточности, кроме синдрома дыхательных расстройств новорождённого (МКБ-10: P22.0) на момент включения. Диагностику инфекционных заболеваний и назначение антибактериальной терапии проводили согласно разработанному в ГБУЗ СО «ЕКПЦ» локаль-

ному протоколу [19]. Исключали пациентов при выявлении в ходе наблюдения инфекционного заболевания, прерывании курса ингаляций по любым причинам.

УЗИ лёгких выполняли врачи ОРИТН, регулярно применяющие метод в клинической практике и имеющие опыт ≥ 50 самостоятельных исследований. Регистрацию балльных оценок осуществляли в индивидуальной регистрационной карте (ИРК) с последующим переносом в электронную базу данных. Данные об аппаратах респираторной терапии, аппарате УЗИ, ИРК, памятке исследователя подробно были представлены в нашей предыдущей публикации [18].

При выполнении критериев включения УЗИ проводили дважды: непосредственно перед ингаляцией и через 30 минут после неё; исследования выполняли ежедневно на протяжении всего курса терапии. Результаты УЗИ не использовали для изменения тактики респираторной поддержки или корректировки лечения, а только для динамического мониторинга ультразвуковой картины лёгких.

Сканирование выполняли линейным УЗ-датчиком в продольной и поперечной плоскостях в 6 зонах с каждой стороны (передние верхняя/нижняя, боковые верхняя/нижняя, задние верхняя/нижняя). Каждой зоне присваивали 0–3 балла по шкале Brat R. и соавт. [20]: 0 – А-линии или <3 В-линий в межреберье; 1 – множественные В-линии на фоне А-линий; 2 – «белое лёгкое», компактные В-линии, единичные субплевральные консолидации; 3 – массивные консолидации. Максимальный суммарный балл мог достигать 36 (чем больше сумма – тем ниже аэрация лёгких).

Препарат «Сурфактант-БЛ» (таурактант; по международной системе классификации лекарственных средств – АТХ R07AA) применяли ингаляционно в фиксированной разовой дозе 75 мг независимо от массы тела. Введение осуществляли с помощью аэрозольного ингалятора Aeroneb (Aerogen, Ирландия). Терапию начинали на 8–14-е сутки жизни; курс включал 5 ингаляций. Процедуру выполняли согласно инструкции к препарату. Ингалятор подключали к дыхательному контуру через Т-адаптер. При инвазивной ИВЛ ингалятор устанавливали на контуре вдоха после увлажнителя максимально близко к пациенту; на время ингаляции проксимальный датчик потока удаляли. При СРАР-терапии посредством системы Infant Flow driver ингалятор подключали в зоне соединения гофрированного участка контура с генератором потока. Ингаляцию продолжали до полного опустошения камеры (в среднем 7–10 минут).

С целью респираторной поддержки проводили инвазивную ИВЛ в режимах вспомогательной тайм-циклической вентиляции с управлением по давлению без опции гарантированного дыхательного объёма. Фракцию вдыхаемого кислорода (FiO_2) подбирали для поддержания целевой периферической сатурации крови (SpO_2) на уровне 91–95%. Положительное давление в

конце выдоха (ПДКВ, РЕЕР) составляло 6 см водного столба (H₂O). Пиковое давление (PiP, Peak inspiratory pressure) подбирали для достижения дыхательного объёма выдоха в диапазоне 4–6 мл/кг. Частоту аппаратных вдохов устанавливали в пределах 20–40 в минуту с коррекцией по газовому составу крови и респираторному драйву пациента.

Назальную СРАР-терапию проводили в двухфазном режиме (частота – 30 в минуту, время вдоха – 1,0 секунда, среднее давление в дыхательных путях 5–7 см H₂O, разница между верхним и нижним уровнем давления 3 см H₂O). Допускали поэтапное снижение параметров и переход в монофазный режим со средним давлением 4 см H₂O. Решение об экстубации и прекращении СРАР принимали коллегиально на основании клинического состояния пациента; после экстубации пациентов переводили на назальный СРАР.

Первичную обработку данных выполняли в Microsoft Excel 2016; статистический анализ – в BioStat v7.6.5.0. (AnalystSoft Inc., США). Нормальность распределения выборки оценивали с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. В случае несоответствия закону нормального распределения дан-

ные были представлены в виде медианы и межквартильного размаха: Me [Q1; Q3], а также минимума и максимума (min-max). Номинальные данные описывали абсолютными значениями и долями (%). Для сравнения независимых групп применяли U-критерий Манна-Уитни. Для анализа динамики показателей при повторных измерениях использовали критерий Уилкоксона. Для сравнения категориальных признаков применяли χ^2 Пирсона; при ожидаемых частотах <10 – χ^2 с поправкой Йейтса, при <5 – точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости – двусторонний при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Критериям включения в исследование соответствовали 39 новорождённых. Из них были исключены 8 пациентов (в связи с выявленными инфекцией (n = 5) и гемодинамически значимым открытым артериальным протоком (n = 3)). В итоге, после применения критериев исключения основную выборку составил 31 ребёнок. По типу респираторной поддержки до первой ингаляции «Сурфактанта-БЛ» были выделены группы: ИВЛ (n = 14) и СРАР (n = 17) (рис.).



Рис. Формирование выборки новорождённых детей и распределение по группам в зависимости от типа респираторной поддержки до первой ингаляции «Сурфактанта-БЛ».

В таблице 1 представлены перинатальный анамнез и госпитальные исходы новорождённых основной выборки исследования. Среди материнских и перинатальных факторов риска развития дыхательных нарушений у новорождённых с одинаковой частотой (по 19,3%) встречались сахарный диабет, хориоамнионит и длительный безводный период. Мать являлась носителем стрептококка группы В в 6,4% случаев. Полный курс антенатальной стероидной профилактики РДС получили 58,0% женщин, неполный – 29,0%. Родоразрешение путём кесарева сечения выполнялось в большинстве (80,6%) случаев. Медиана гестационного возраста новорождённых составила 26 недель, доля мальчиков – 48,4%. Серединное значение массы тела при рождении – 900 г (наиболее маловесный ребёнок имел массу 430 г), оценок по шкале Апгар – 5 баллов

на 1-й минуте и 7 баллов на 5-й минуте. В родильном зале ИВЛ проводилась 38,7% новорождённых, СРАР – 61,3%. Медиана FiO₂ составляла 30%. Более чем в половине случаев (54,8%) первый сурфактант вводился малоинвазивным методом. Повторное введение сурфактанта потребовалось у 51,6% пациентов. Во всех случаях для терапии РДС в первый часы жизни у недоношенных детей применялся сурфактант «Порактант альфа», который не имеет непосредственного отношения к профилактике БЛД «Сурфактантом-БЛ» на 8–14 сутки жизни. Необходимость введения сурфактанта отражает тяжесть РДС в первые сутки жизни и соотносится с ГВ: чем ниже ГВ тем более незрелые лёгкие, тяжелее клинические проявления дыхательных нарушений и выше потребность в терапии РДС сурфактантом.

Таблица 1

Материнские и перинатальные факторы, параметры новорождённых и госпитальные исходы

Показатели	Результаты
<i>Анамнез беременности и родов</i>	
Сахарный диабет, в том числе гестационный, абс. число (%)	6 (19,3)
Хориоамнионит, абс. число (%)	6 (19,3)
Мать – носитель стрептококка группы В, абс. число (%)	2 (6,4)
Длительный безводный период, абс. число (%)	6 (19,3)
Стероидная профилактика полным курсом, абс. число (%)	18 (58,0)
Стероидная профилактика неполным курсом, абс. число (%)	9 (29,0)
Кесарево сечение, абс. число (%)	25 (80,6)
<i>Исходные характеристики пациентов</i>	
Гестационный возраст (недели), Ме [Q1; Q3] (min-max)	26 [25,5; 28] (23-29)
Мужской пол, абс. число (%)	15 (48,4)
Масса тела при рождении (г), Ме [Q1; Q3] (min-max)	900 [765; 1015] (430-1590)
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин (баллы), Ме [Q1; Q3] (min-max)	5 [4; 6] (2-7)
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин (баллы), Ме [Q1; Q3] (min-max)	7 [6; 7,5] (4-8)
<i>Ранняя респираторная терапия</i>	
ИВЛ в родильном зале, абс. число (%)	12 (38,7)
CPAP в родильном зале, абс. число (%)	19 (61,3)
FiO ₂ в родильном зале (%), Ме [Q1; Q3] (min-max)	30 [30; 40] (21-60)
Первый сурфактант введён методом LISA, абс. число (%)	17 (54,8)
Первый сурфактант введён методом INSURE, абс. число (%)	2 (6,4)
Первый сурфактант введён в ЭТТ, абс. число (%)	12 (38,7)
Повторно введён сурфактант, абс. число (%)	16 (51,6)
<i>Вид вскармливания при выписке</i>	
Естественное, абс. число (%)	22 (71,0)
Смешанное, абс. число (%)	5 (16,1)
Искусственное, абс. число (%)	4 (12,9)
<i>Диагнозы новорождённых</i>	
Ранний неонатальный сепсис, абс. число (%)	3 (9,7)
Врождённая пневмония, абс. число (%)	24 (77,4)
Уреаплазменная пневмония, абс. число (%)	2 (6,4)
ИСПП, абс. число (%)	4 (12,9)
Лёгкая БЛД, абс. число (%)	8 (25,8)
Среднетяжёлая БЛД, абс. число (%)	12 (38,7)
Тяжёлая БЛД, абс. число (%)	6 (19,3)
ВЖК 1 степени, абс. число (%)	9 (29,0)
ВЖК 2 степени, абс. число (%)	4 (12,9)
ВЖК 3 степени, абс. число (%)	4 (12,9)
Ишемия головного мозга легкой и средней степени тяжести, абс. число (%)	24 (77,4)
Ишемия головного мозга тяжёлой степени, абс. число (%)	6 (19,3)
<i>Сроки</i>	
Время включения в исследование (суток жизни), Ме [Q1; Q3] (min-max)	9 [8; 11] (8-14)
Общая продолжительность госпитализации (суток), Ме [Q1; Q3] (min-max)	91 [72; 99,5] (51-120)

Примечание: ЭТТ – эндотрахеальная трубка; ИСПП – инфекция специфичная для перинатального периода; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние.

При выписке большинство детей находились на естественном вскармливании. Важно отметить, что на момент включения в исследование пациенты были в стадии реконвалесценции ранних неонатальных инфекций – сепсиса, врождённой пневмонии и инфекции специфичной для перинатального периода (ИСПП). Пневмоторакс у детей основной выборки зарегистрирован не был, а лёгочное кровотечение до 7 суток жизни было только у одного пациента. БЛД различной степени тяжести формировалась у большинства пациентов: лёгкая – у 25,8%, среднетяжёлая – у 38,7%, тяжёлая – у 19,3%. Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) 1 степени отмечались у 29,0% детей, 2 степени – у 12,9%, 3 степени – у 12,9%. Ишемия головного мозга лёгкой и средней степени тяжести наблюдалась у 77,4% новорождённых, тяжёлой степени – у 19,3%. Медиана возраста включения в исследование составила 9 суток жизни, общей продолжительности госпитализации – 91 день.

В таблице 2 представлено сравнение параметров респираторной поддержки и ультразвуковой оценки лёгких у новорождённых до начала курса ингаляций «Сурфактанта-БЛ» (перед 1-й дозой) и после его завершения (после 5-й дозы). Число пациентов, находившихся на ИВЛ, составило 14 (45,1%) до начала курса и 13 (41,9%) после 5-й ингаляции. Доля пациентов на СРАР снизилась с 17 (54,8%) до 9 (29,0%). Число детей,

получавших респираторную поддержку через низкопоточные назальные канюли (НПК), увеличилось с 0 до 5 ($p = 0,026$). Частота терапии O_2 свободным потоком (O_2 -терапия) составила 0 случаев до начала исследования и 4 (12,9%) после завершения курса. Пиковое давление вдоха анализировалось только у 12 пациентов, оставшихся на инвазивной вентиляции на протяжении всего курса, в связи с экстубацией двух детей. Напротив, один из пациентов, изначально находившихся на СРАР, был интубирован и переведён на ИВЛ. Медиана PiP увеличилась с 18,5 до 20 см H_2O . Медиана FiO_2 не изменилась в динамике и составила 30%. При этом, срединное значение баллов по данным УЗИ лёгких снизилась с 23 до 19 со статистически значимой разницей ($p < 0,001$).

В целом, за период наблюдения между 1-м и 5-м днём курса у 10 пациентов отмечалась смена вида респираторной поддержки. В одном случае ребёнку, исходно находившемуся на СРАР, потребовалась интубация; в остальных 9 случаях было зарегистрировано снижение интенсивности респираторной терапии. В группе ИВЛ двое пациентов были экстубированы и к завершению курса переведены на свободную подачу O_2 . В группе СРАР пятеро детей переведены на назальные канюли (НПК), ещё двое – на свободную подачу O_2 .

Таблица 2

Изменение респираторных показателей и показателей УЗИ: 1-я и 5-я ингаляция ($n = 31$)

Респираторная терапия, УЗИ	до ингаляции 1-й дозы	после ингаляции 5-й дозы	p
ИВЛ, абс. число (%)	14 (45,1)	13 (41,9)	0,798
СРАР, абс. число (%)	17 (54,8)	9 (29,0)	0,072
НПК, абс. число (%)	0 (0)	5 (16,1)	0,026
O_2 -терапия, абс. число (%)	0 (0)	4 (12,9)	0,112
PiP на ИВЛ (см H_2O), Me [Q1; Q3] / (min-max)	18,5 [15,5; 20,75] / (13-24)	20 [17,5; 21,25] / (13-25)	0,069
FiO_2 (%), Me [Q1; Q3] / (min-max)	30 [25; 30] / (21-70)	30 [25; 35] / (21-65)	0,065
УЗИ (баллы), Me [Q1; Q3] / (min-max)	23 [20; 24] / (13-36)	21 [13,5; 24] / (1-36)	<0,001

Примечание: НПК – низкопоточные канюли; см H_2O – сантиметров водного столба, мера измерения давления.

Далее нами был проведён сравнительный анализ FiO_2 и суммарного балла УЗИ лёгких до начала курса ингаляций «Сурфактанта-БЛ» (перед 1-й дозой) и после его завершения (после 5-й дозы) в двух группах пациентов, сформированных в зависимости от вида респираторной поддержки на момент включения в исследование. В группе ИВЛ медиана FiO_2 увеличилась с 30 [25; 33,75]% до 35 [27,5; 40]%, однако различия были статистически незначимы ($p = 0,058$). Медиана суммарного балла УЗИ лёгких составила 24 [22; 26,75] до начала терапии и 24,5 [22,25; 29,25] после её завершения ($p = 0,693$). В группе СРАР показатели FiO_2 также статистически не изменились – до и после курса

составили 30 [25; 30]% ($p = 0,656$). Медиана суммарного балла УЗИ лёгких снизилась с 22 [20; 24] до 16 [12; 18] ($p < 0,001$).

При статистическом анализе значимые различия выявлялись только по двум параметрам: увеличение частоты применения НПК в динамике ($p = 0,026$) и снижение суммарного балла УЗИ лёгких при сравнении до 1-й и после 5-й ингаляции ($p < 0,001$). По количеству пациентов, находящихся на респираторной терапии ИВЛ, СРАР и O_2 , а также по значениям PiP и FiO_2 статистически значимых различий не было получено ($p > 0,05$).

Лёгочный сурфактант – это система поверхностно-

активных фосфолипидов и белков, обеспечивающая низкое поверхностное натяжение и стабильность альвеол в конце выдоха. У недоношенных дефицит и функциональная незрелость сурфактантной системы лежат в основе РДС, определяя выраженность ателектазирования, потребность в кислороде и положительном давлении в дыхательных путях. Воспалительно-повреждающий каскад на фоне незрелости лёгких: ранняя нестабильность аэрации, потребность в агрессивной вентиляции и кислороде создают условия для формирования хронического повреждения, которое клинически реализуется как БЛД [21, 22].

Всем пациентам нашего исследования сурфактант «Порактант альфа» был введён в первый час жизни, а 51,6% детей потребовалось повторное его назначение. Стратегия применения сурфактанта была направлена на малоинвазивное введение, как один из способов уменьшения инвазивности респираторной терапии, снижения вероятности лёгочного повреждения и ранней профилактики БЛД.

Ингаляционная (небулайзерная) доставка сурфактанта логически продолжает тренд минимальной инвазии в организм ребёнка и профилактики БЛД [23, 24]. Важно отметить, что клинический эффект ингаляций определяется не только назначенной дозой препарата, но и реальной лёгочной депозицией действующего вещества. При проведении неинвазивной респираторной поддержки у новорождённых доставка аэрозольных препаратов сопровождается рядом физиологических и технических ограничений. У недоношенных преобладает носовое дыхание, дыхательные пути имеют малый просвет, частота дыхания высокая, в итоге значимая доля частиц оседает в верхних отделах дыхательных путей, а время их задержки в лёгких уменьшается, что снижает эффективную лёгочную дозу сурфактанта [25]. Отдельно показано, что существенную роль играет положение небулайзера в контуре. По мере увеличения расстояния между небулайзером и интерфейсом генератора СРАР доля сурфактанта, достигающая лёгких, уменьшается. Наиболее рациональным считается размещение небулайзера непосредственно перед интерфейсом. При этом тип используемого интерфейса, согласно данным моделирования, не оказывает значимого влияния на объём доставленного сурфактанта [26]. Для ингаляционного введения сурфактанта применяют компрессорные, ультразвуковые и мембранные (mesh) небулайзеры [27]. Наиболее предпочтительными считаются mesh-устройства: они формируют аэрозоль с мелким размером частиц (обычно менее 3 мкм), не увеличивают поток газа в дыхательном контуре и не нагревают препарат, что потенциально улучшает доставку и снижает риск деградации лекарственного средства [28]. Именно mesh-небулайзер был использован в нашем исследовании, который также применяется в рутинной работе ОРИТН для ингаляционного введения любых препаратов.

Имеется ряд исследований по ингаляционным введениям именно экзогенных сурфактантов. Одна из работ показала снижение частоты интубации у новорождённых 29–33⁶ недели гестации на СРАР при использовании ингаляционного введения «Порактант альфа» [23]. Другое рандомизированное контролируемое исследование, напротив не показало уменьшения тяжести дыхательной недостаточности в первые 72 часа у пациентов на СРАР с ингаляцией «Порактант альфа» и без ингаляций [29]. Систематический обзор и мета-анализ 2021 года исследований по небулайзерной терапии РДС показал снижение частоты интубации в отдельных подгруппах, при этом убедительных различий по ключевым неонатальным исходам не выявлено, а качество доказательности оценивалось как низкое [30]. Мета-анализ 2024 года показал значимость сравнительной оценки различных стратегий сурфактантной терапии (эндотрахеально, LISA, ингаляционно и др.) с необходимостью учитывать многообразие клинических факторов и гетерогенность протоколов [31]. Указанные исследования поддерживают ключевой для профилактики БЛД тезис: ингаляционное введение сурфактанта – это потенциальный способ снизить частоту интубации и ИВЛ у части недоношенных, однако результат крайне зависим от технологии доставки, интерфейса и реальной лёгочной дозы, что требует дальнейшего изучения и тщательной стандартизации протоколов.

В неонатологии результаты применения «Сурфактанта-БЛ» оцениваются неоднозначно. В литературе представлен ретроспективный анализ, где сопоставляли «Порактант альфа» и «Сурфактант-БЛ» у недоношенных с РДС: в группе, получавших первый препарат, доля детей с потребностью в кислороде <40% увеличилась через 3 и 24 часа после введения (до 44,4% и 66,7% соответственно), тогда как при использовании «Сурфактанта-БЛ» этот показатель в указанные сроки оставался существенно ниже (около 8%) и практически не отличался от контроля. Аналогично, динамика параметров ИВЛ у новорождённых, получавших «Сурфактант-БЛ», не демонстрировала достоверных отличий от контрольной группы, тогда как «Порактант альфа» ассоциировался с сокращением длительности ИВЛ, периода кислородозависимости и сроков пребывания в отделении интенсивной терапии [32]. При этом данные по ингаляционному применению «Сурфактанта-БЛ» выглядят более обнадеживающими. Описан опыт отсроченной ингаляционной терапии у четырёх новорождённых с экстремально низкой массой тела: двое получали препарат на фоне ИВЛ, ещё двое на фоне назальной СРАР-терапии. Несмотря на наличие к концу первого месяца жизни признаков, соответствующих БЛД, после курса ингаляций у всех детей исчезла кислородная зависимость, и в дальнейшем признаки БЛД не регистрировались [33]. Хотя представленный опыт был ограничен небольшим числом наблюдений, акцент именно на исчезновении кислоро-

дозависимости и отсутствии дальнейших признаков БЛД в описанной работе делает её предшественником нашей концепции [33]. В одном исследовании отмечается, что введение экзогенных сурфактантов – «Сурфактант-БЛ» и «Куросурф» способствует нормализации газового состава крови, увеличению альвеолярной вентиляции и улучшению вентиляционно-перфузионных отношений в лёгких, без статистически значимой разницы между группами сурфактантов [34]. Также имеются наиболее новые опубликованные данные клинического наблюдения при ингаляционной профилактике таурактантом БЛД с включением 22 детей, где также выявлено снижение инвазивности респираторной терапии и FiO_2 у пациентов [35].

УЗИ лёгких в ОРИТН является прикроватным методом, позволяющим с низкой лучевой нагрузкой проводить динамическую оценку респираторного статуса с рождения [36, 37]. Показана его высокая диагностическая ценность при дифференциации причин дыхательных расстройств [38, 39] и определении показаний к сурфактантной терапии РДС [40, 41]. Кроме того, ультразвуковая оценка аэрации в ранние сроки рассматривается как предиктор формирования БЛД и инструмент мониторинга течения заболевания [42–44]. В контексте полученных нами результатов статистически значимое снижение медианы суммарного балла УЗИ лёгких с 23 до 21 может отражать уменьшение интерстициально-альвеолярных изменений и повышение аэрации лёгочной ткани, характеризуя положительную клиническую динамику течения БЛД.

В 2025 г. нами были опубликованы результаты пилотного исследования [18], целью которого была первичная оценка выполнимости протокола ингаляционного введения таурактанта у глубоко недоношенных новорождённых и возможности использования балльной оценки УЗИ лёгких для динамического мониторинга состояния лёгких на фоне курса терапии. Пилотный этап был ограничен малой выборкой и носил гипотезообразующий характер, что не позволяло надёжно оценить устойчивость наблюдаемых эффектов и воспроизводимость результатов. В отличие от пилотной публикации, в текущей рукописи увеличено число пациентов включенных в исследование с 14 до 31, что повышает статистическую значимость полученных результатов.

В нашем исследовании на фоне пятидневного курса ингаляций «Сурфактанта-БЛ» мы зарегистрировали 10 эпизодов изменения вида респираторной поддержки в период с 1-го по 5-й день терапии. Лишь в одном случае ребёнок из группы назального СРАР потребовал интубации, тогда как в остальных девяти наблюдениях отмечалось снижение интенсивности респираторной терапии.

Следуя основной цели нашего исследования определено, что в основной выборке и группе СРАР сумма ультразвуковой оценки статистически значимо снизи-

лась от 1-го до 5-го дня, что свидетельствует об улучшении аэрации лёгких. В то же время у пациентов, исходно находившихся на ИВЛ, значимых изменений изучаемых показателей выявлено не было ($p > 0,05$). Эти наблюдения указывают на возможную зависимость эффекта от исходной тяжести респираторной недостаточности, так как на ИВЛ находились пациенты изначально с более тяжёлым лёгочным повреждением в отличие от пациентов на СРАР-терапии.

Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимых сдвигов по ряду клинических параметров в общей выборке, сочетание двух наблюдений – ранней клинической тенденции к «деэскалации» поддержки у большинства пациентов и выраженного снижения УЗ-баллов, позволяет предположить, что ингаляционное введение таурактанта может быть наиболее результативным как профилактическая стратегия у новорождённых с риском БЛД, находящихся на назальном СРАР, тогда как у детей, требующих ИВЛ, его эффект в рамках данного дизайна и объёма выборки проявляется существенно слабее.

Настоящая работа имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Исследование выполнено в одноцентровом проспективном дизайне без рандомизации и контрольной группы, поэтому наблюдаемая динамика показателей не позволяет однозначно интерпретировать её как эффект ингаляций таурактанта, а улучшение клинической и ультразвуковой картины могло быть связано с эффективностью респираторной и сопутствующей терапии и реконвалесценции пациентов. Небольшой объём выборки и анализ подгрупп ограничивают статистическую мощность, а различия по исходной тяжести состояния между группами могут выступать фактором смешения. Многократные измерения и анализ нескольких показателей увеличивают риск случайных статистически значимых находок при отсутствии заранее заданной единственной первичной конечной точки. Суммарный балл УЗИ лёгких является полуколичественной оценкой и потенциально зависит от оператора; в работе не проводилась формальная оценка воспроизводимости и ослепление к временной точке. С учётом указанных ограничений результаты исследования следует интерпретировать как подтверждение выполнимости протокола и как основание для дальнейших работ, предпочтительно в контролируемом дизайне.

Заключение

По итогам исследования пятидневный курс ингаляций таурактанта сопровождался тенденцией к деэскалации респираторной поддержки и статистически значимым снижением суммарного балла УЗИ лёгких у пациентов, находящихся на назальной СРАР-терапии, при отсутствии значимых изменений у детей, исходно находившихся на ИВЛ. Полученные данные позволяют рассматривать ингаляционное введение «Сурфактанта-

БЛ» как потенциально более результативную профилактическую стратегию у недоношенных с риском БЛД на СРАР, однако для подтверждения эффекта требуется контролируемое исследование.

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. Principi N., Di Pietro G.M., Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies // J. Transl. Med. 2018. Vol.16, №1. Article number:36. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1417-7>
2. Shukla V.V., Ambalavanan N. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia // Indian J. Pediatr. 2021. Vol.88, №7. P.690–695. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03766-w>
3. Siffel C., Kistler K.D., Lewis J.F.M., Sarda S.P. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2021. Vol.34, №11. P.1721–1731. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1646240>
4. Клинические рекомендации. Бронхолегочная дисплазия. Российское общество неонатологов, Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. 2024. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%BD%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%B4%D0%B8%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D0%B7%D0%B8%D1%8F-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2024/18020>
5. Бронхолегочная дисплазия: монография / под ред. Д.Ю. Овсянников, Н.А. Геппе, А.Б. Малахов, Д.Н. Дегтярев. М.: 2020. 175 с. ISBN: 978-5-91556-726-8.
6. Soll R.F., Morley C.J. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants // Cochrane Database Syst. Rev. 2001. №2. Article number:CD000510. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000510>
7. Polin R.A., Carlo W.A.; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress // Pediatrics. 2014. Vol.133, №1. P.156–163. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3443>
8. Isayama T., Iwami H., McDonald S., Beyene J. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review and meta-analysis // JAMA. 2016. Vol.316, №6. P.611–624. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10708>
9. Robillard E., Alarie Y., Dagenais-Perusse P., Baril E., Guilbeault A. Microaerosol administration of synthetic beta-gamma-dipalmitoyl-L-alpha-lecithin in the respiratory distress syndrome: a preliminary report // Can. Med. Assoc. J. 1964. Vol.90, №2. P.55–57.
10. Adams F.H., Towers B., Osher A.B., Ikegami M., Fujiwara T., Nozaki M. Effects of tracheal instillation of natural surfactant in premature lambs. Clinical and autopsy findings // Pediatr. Res. 1978. Vol.12, №8. P.841–848. <https://doi.org/10.1203/00006450-197808000-00008>
11. Verder H., Robertson B., Greisen G., Ebbesen F., Albertsen P., Lundstrøm K., Jacobsen T. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome // N. Engl. J. Med. 1994. Vol.331, №16. P.1051–1055. <https://doi.org/10.1056/NEJM199410203311603>
12. Herting E., Härtel C., Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2019. Vol.104, №6. P.F655–F659. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316557>
13. Bautin A., Chubulava G., Kozlov I., Poptzov V., Osovskikh V., Seiliev A., Volchkov V., Rosenberg O. Surfactant therapy for patients with ARDS after cardiac surgery // J. Liposome Res. 2006. Vol.16, №3. P.265–272. <https://doi.org/10.1080/08982100600848777>
14. Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskikh V.V., Tsubulkin E.K., Gavrilin S.V., Kozlov I.A. When to start surfactant therapy (ST-therapy) of acute lung injury? // Eur. Respir. J. 2001. Vol.18, Suppl.38. Article number:153. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00215301>
15. Vlasenko A., Osovskikh V., Tarasenko M., Rosenberg O. Efficiency of surfactant therapy for ALI/ARDS in homogenous nosologic groups of patients // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26, suppl.49. P.90.
16. Баутин А.Е., Авдеев С.Н., Сейлиев А.А., Швечкова М.В., Мержоева З.М., Трущенко Н.В., Семенов А.П., Лапшин К.Б., Розенберг О.А. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии // Туберкулез и болезни легких. 2020. Т.98, №9. С.6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>

17. Raimondi F., Yousef N., Migliaro F., Capasso L., De Luca D. Point-of-care lung ultrasound in neonatology: classification into descriptive and functional applications // *Pediatr. Res.* 2021. Vol.90, №3. P.524–531. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0114-9>
18. Шестак Е.В., Старков В.Ю., Макаров В.С., Додров Д.С., Светлакова Д.В., Адылов Т.С., Евдокимова М.В. Анализ динамики ультразвуковой картины легких новорожденных в ходе ингаляционной профилактики бронхолегочной дисплазии препаратом сурфактанта: пилотное проспективное клиническое исследование // *Медицинский совет.* 2025. Т.19, №4. С.124–134. <https://doi.org/10.21518/ms2025-090>
19. Шестак Е.В., Ксенофонтова О.Л., Ковтун О.П., Старков В.Ю. Протокол наблюдения, обследования и антибактериальной терапии новорожденных с подозреваемой и/или подтвержденной неонатальной инфекцией // *Российский педиатрический журнал.* 2024. Т.5, №2. С.95–107. <https://doi.org/10.15690/rpj.v5i2.2756>
20. Brat R., Yousef N., Klifa R., Reynaud S., Shankar Aguilera S., De Luca D. Lung ultrasonography score to evaluate oxygenation and surfactant need in neonates treated with continuous positive airway pressure // *JAMA Pediatr.* 2015. Vol.169, №8. Article number:e151797. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1797>
21. Perez-Gil J., Weaver T.E. Pulmonary surfactant pathophysiology: current models and open questions // *Physiology (Bethesda).* 2010. Vol.25, №3. P.132–141. <https://doi.org/10.1152/physiol.00006.2010>
22. Jeon G.W. Surfactant preparations for preterm infants with respiratory distress syndrome: past, present, and future // *Korean J. Pediatr.* 2019. Vol.62, №5. P.155–161. <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.07185>
23. Minocchieri S., Berry C.A., Pillow J.J.; CureNeb Study Team. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2019. Vol.104, №3. P.F313–F319. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315051>
24. Pillow J.J., Minocchieri S. Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization // *Neonatology.* 2012. Vol.101, №4. P.337–344. <https://doi.org/10.1159/000337354>
25. Mazela J., Merritt T.A., Finer N.N. Aerosolized surfactants // *Curr. Opin. Pediatr.* 2007. Vol.19, №2. P.155–162. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32807fb013>
26. Bianco F., Pasini E., Nutini M., Murgia X., Stoeckl C., Schlun M., Hetzer U., Bonelli S., Lombardini M., Milesi I., Pertile M., Minocchieri S., Salomone F., Bucholski A. In vitro performance of an investigational vibrating-membrane nebulizer with surfactant under simulated, non-invasive neonatal ventilation conditions: influence of continuous positive airway pressure interface and nebulizer positioning on the lung dose // *Pharmaceutics.* 2020. Vol.12, №3. Article number:257. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030257>
27. Köhler E., Jilg G., Avenarius S., Jorch G. Lung deposition after inhalation with various nebulisers in preterm infants // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2008. Vol.93, №4. P.F275–F279. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.121285>
28. Linner R., Perez-de-Sa V., Cunha-Goncalves D. Lung deposition of nebulized surfactant in newborn piglets // *Neonatology.* 2015. Vol.107, №4. P.277–282. <https://doi.org/10.1159/000369955>
29. Dani C., Talosi G., Piccinno A., Ginocchio V.M., Balla G., Lavizzari A., Stranak Z., Gitto E., Martinelli S., Plavka R., Krolak-Olejnik B., Lista G., Spedicato F., Ciurlia G., Santoro D., Sweet D. A randomized, controlled trial to investigate the efficacy of nebulized poractant alfa in premature babies with respiratory distress syndrome // *J. Pediatr.* 2022. Vol.246. P.40–47.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.02.054>
30. Liu S., Wang Y., Zhu X., Chen F., Shi Y. Comparative efficacy and safety of pulmonary surfactant delivery strategies in neonatal RDS: a network meta-analysis // *BMC Pulm. Med.* 2024. Vol.24, №1. Article number:637. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03429-4>
31. Gaertner V.D., Thomann J., Bassler D., Rügger C.M. Surfactant nebulization to prevent intubation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis // *Pediatrics.* 2021. Vol.148, №5. Article number:e2021052504. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052504>
32. Карпова А.Л., Царева Т.В., Жерлицына Л.Г., Седова Г.А., Лященко А.Ю., Олендарь Н.В. Ретроспективный анализ лечения недоношенных новорожденных Куросурфом и сурфактантом BL // *Интенсивная терапия.* 2006. №4. С.40–45.
33. Антонов А.Г., Рындин А.Ю. Сурфактант-БЛ в комплексной терапии респираторных нарушений у новорожденных детей // *Вопросы практической педиатрии.* 2007. Т.2, №4. С.61–64. EDN: IBADPH.
34. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. Влияние экзогенных сурфактантов на показатели газового состава крови у новорождённых с респираторным дистресс-синдромом // *Общая реаниматология.* 2007. Т.3, №3. С.59. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2007-3-59>
35. Гузиков Э.В., Гузиков О.В. Ингаляционное применение сурфактанта с целью профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей // *Медицинский совет.* 2025. №11. С.38–43. <https://doi.org/10.21518/ms2025-264>
36. Escourrou G., De Luca D. Lung ultrasound decreased radiation exposure in preterm infants in a neonatal intensive care unit // *Acta Paediatr.* 2016. Vol.105, №5. P.e237–e239. <https://doi.org/10.1111/apa.13369>
37. Blank D.A., Kamlin C.O.F., Rogerson S.R., Fox L.M., Lorenz L., Kane S.C., Polglase G.R., Hooper S.B., Davis P.G. Lung ultrasound immediately after birth to describe normal neonatal transition: an observational study // *Arch. Dis.*

Child. Fetal Neonatal Ed. 2018. Vol.103, №2. P.F157–F162. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312818>

38. Sawires H.K., Abdel Ghany E.A., Hussein N.F., Seif H.M. Use of lung ultrasound in detection of complications of respiratory distress syndrome // *Ultrasound Med. Biol.* 2015. Vol.41, №9. P.2319–2325. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.04.024>

39. Шестак Е.В., Ковтун О.П., Старков В.Ю. Динамика ультразвукового паттерна «двойная точка легкого» у новорожденных с транзиторным тахипноэ при изменении положения тела: проспективное исследование // *Уральский медицинский журнал.* 2025. Т.24, №5. С.7–18. <https://doi.org/10.52420/umj.24.5.7>

40. Singh P., Patnaik S., Verma A., Garegrat R., Maheshwari R., Suryawanshi P. Diagnostic utility of lung ultrasound in predicting the need for surfactant therapy in preterm neonates with respiratory distress // *Front. Pediatr.* 2023. Vol.11. Article number:1307761. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1307761>

41. Старков В.Ю., Шестак Е.В. Ультразвуковое исследование легких как инструмент диагностики и определения терапевтической стратегии при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных новорожденных. Обзор литературы // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2024. Т.12, №4. С.84–96. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-4-84-96>

42. Alonso-Ojembarrena A., Aldecoa-Bilbao V., De Luca D. Imaging of bronchopulmonary dysplasia // *Semin. Perinatol.* 2023. Vol.47, №6. Article number:151812. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2023.151812>

43. Jensen E.A., Watterberg K.L. Postnatal corticosteroids to prevent bronchopulmonary dysplasia // *Neoreviews.* 2023. Vol.24, №11. P.e691–e703. <https://doi.org/10.1542/neo.24-11-e691>

44. Radulova P., Vakrilova L., Hitrova-Nikolova S., Dimitrova V. Lung ultrasound in premature infants as an early predictor of bronchopulmonary dysplasia // *J. Clin. Ultrasound.* 2022. Vol.50, №9. P.1322–1327. <https://doi.org/10.1002/jcu.23207>

REFERENCES

1. Principi N., Di Pietro G.M., Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J. Transl. Med.* 2018; 16(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1417-7>

2. Shukla V.V., Ambalavanan N. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia. *Indian J. Pediatr.* 2021; 88(7):690–695. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03766-w>

3. Siffel C., Kistler K.D., Lewis J.F.M., Sarda S.P. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021; 34(11):1721–1731. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1646240>

4. [Bronchopulmonary dysplasia. Clinical guidelines]. Russian Society of Neonatologists, Russian Association of Perinatal Medicine Specialists. 2024 (in Russian). Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%BD%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%B4%D0%B8%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D0%B7%D0%B8%D1%8F-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2024/18020>.

5. Ovsyannikov D.Yu., Geppe N.A., Malakhov A.B., Degtyarev D.N., editors. [Bronchopulmonary dysplasia]. Moscow; 2020 (in Russian). ISBN: 978-5-91556-726-8.

6. Soll R.F., Morley C.J. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; (2):CD000510. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000510>

7. Polin R.A., Carlo W.A.; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics* 2014; 133(1):156–163. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3443>

8. Isayama T., Iwami H., McDonald S., Beyene J. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(6):611–624. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10708>

9. Robillard E., Alarie Y., Dagenais-Perusse P., Baril E., Guilbeault A. Microaerosol administration of synthetic beta-gamma-dipalmitoyl-L-alpha-lecithin in the respiratory distress syndrome: a preliminary report. *Can. Med. Assoc. J.* 1964; 90(2):55–57.

10. Adams F.H., Towers B., Osher A.B., Ikegami M., Fujiwara T., Nozaki M. Effects of tracheal instillation of natural surfactant in premature lambs. Clinical and autopsy findings. *Pediatr. Res.* 1978; 12(8):841–848. <https://doi.org/10.1203/00006450-197808000-00008>

11. Verder H., Robertson B., Greisen G., Ebbesen F., Albertsen P., Lundstrøm K., Jacobsen T. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331(16):1051–1055. <https://doi.org/10.1056/NEJM199410203311603>

12. Herting E., Härtel C., Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2019; 104(6):F655–F659. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316557>

13. Bautin A., Chubulava G., Kozlov I., Poptzov V., Osovskikh V., Seiliev A., Volchkov V., Rosenberg O. Surfactant therapy for patients with ARDS after cardiac surgery. *J. Liposome Res.* 2006; 16(3):265–272. <https://doi.org/10.1080/08982100600848777>
14. Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskikh V.V., Tsubulkin E.K., Gavrilin S.V., Kozlov I.A. When to start surfactant therapy (ST-therapy) of acute lung injury? *Eur. Respir. J.* 2001; 18(Suppl.38):153. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00215301>
15. Vlasenko A., Osovskikh V., Tarasenko M., Rosenberg O. Efficiency of surfactant therapy for ALI/ARDS in homogenous nosologic groups of patients. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(Suppl.49):90.
16. Bautin A.E., Avdeev S.N., Seyliev A.A., Shvechkova M.V., Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V., Semenov A.P., Lapshin K.B., Rozenberg O.A. [Inhalation surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia]. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases* 2020; 98(9):6–12 (in Russian). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>
17. Raimondi F., Yousef N., Migliaro F., Capasso L., De Luca D. Point-of-care lung ultrasound in neonatology: classification into descriptive and functional applications. *Pediatr. Res.* 2021; 90(3):524–531. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0114-9>
18. Shestak E.V., Starkov V.Yu., Makarov V.S., Dodrov D.S., Svetlakova D.V., Adylov T.S., Evdokimova M.V. [Analysis of the dynamics of the ultrasound pattern of the lungs in newborns during inhalation prevention of bronchopulmonary dysplasia with surfactant: a pilot prospective clinical study]. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2025; 19(4):124–134 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/ms2025-090>
19. Shestak E.V., Ksenofontova O.L., Kovtun O.P., Starkov V.Yu. [Protocol of observation, examination and antibacterial therapy of newborns with suspected and/or confirmed neonatal infection]. *Rossiiskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal* 2024; 5(2):95–107 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/rpj.v5i2.2756>
20. Brat R., Yousef N., Klifa R., Reynaud S., Shankar Aguilera S., De Luca D. Lung ultrasonography score to evaluate oxygenation and surfactant need in neonates treated with continuous positive airway pressure. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(8):e151797. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1797>
21. Perez-Gil J., Weaver T.E. Pulmonary surfactant pathophysiology: current models and open questions. *Physiology (Bethesda)* 2010; 25(3):132–141. <https://doi.org/10.1152/physiol.00006.2010>
22. Jeon G.W. Surfactant preparations for preterm infants with respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Korean J. Pediatr.* 2019; 62(5):155–161. <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.07185>
23. Minocchieri S., Berry C.A., Pillow J.J.; CureNeb Study Team. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2019; 104(3):F313–F319. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315051>
24. Pillow J.J., Minocchieri S. Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization. *Neonatology* 2012; 101(4):337–344. <https://doi.org/10.1159/000337354>
25. Mazela J., Merritt T.A., Finer N.N. Aerosolized surfactants. *Curr. Opin. Pediatr.* 2007; 19(2):155–162. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32807fb013>
26. Bianco F., Pasini E., Nutini M., Murgia X., Stoeckl C., Schlun M., Hetzer U., Bonelli S., Lombardini M., Milesi I., Pertile M., Minocchieri S., Salomone F., Bucholski A. In vitro performance of an investigational vibrating-membrane nebulizer with surfactant under simulated, non-invasive neonatal ventilation conditions: influence of continuous positive airway pressure interface and nebulizer positioning on the lung dose. *Pharmaceutics* 2020; 12(3):257. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030257>
27. Köhler E., Jilg G., Avenarius S., Jorch G. Lung deposition after inhalation with various nebulisers in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93(4):F275–F279. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.121285>
28. Linner R., Perez-de-Sa V., Cunha-Goncalves D. Lung deposition of nebulized surfactant in newborn piglets. *Neonatology* 2015; 107(4):277–282. <https://doi.org/10.1159/000369955>
29. Dani C., Talosi G., Piccinno A., Ginocchio V.M., Balla G., Lavizzari A., Stranak Z., Gitto E., Martinelli S., Plavka R., Krolak-Olejnik B., Lista G., Spedicato F., Ciurlia G., Santoro D., Sweet D. A randomized, controlled trial to investigate the efficacy of nebulized poractant alfa in premature babies with respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.* 2022; 246:40–47.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.02.054>
30. Liu S., Wang Y., Zhu X., Chen F., Shi Y. Comparative efficacy and safety of pulmonary surfactant delivery strategies in neonatal RDS: a network meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2024; 24(1):637. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03429-4>
31. Gaertner V.D., Thomann J., Bassler D., Rüegger C.M. Surfactant nebulization to prevent intubation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2021; 148(5):e2021052504. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052504>
32. Karpova A.L., Tsareva T.V., Zherlitsyna L.G., Sedova G.A., Lyashchenko A.Yu., Olendar N.V. [A retrospective analysis of the treatment of premature newborns with Kurosurf and surfactant BL]. *Intensivnaya terapiya* 2006; 4:40–45

(in Russian).

33. Antonov A.G., Ryndin A.Yu. [Surfactant-BL in complex therapy of respiratory disorders in the neonate]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* = *Clinical practice in pediatrics* 2007; 2(4): 61-64 (in Russian).

34. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. [Effects of exogenous surfactants on the parameters of blood gas composition in neonatal respiratory distress syndrome]. *Obshchaya reanimatologiya* = *General Reanimatology* 2007; 3(3):59 (in Russian). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2007-3-59>

35. Guzikov E.V., Guzikov O.V. [Inhalational administration of surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia in premature infants]. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council* 2025; (11):38–43 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/ms2025-264>

36. Escourrou G., De Luca D. Lung ultrasound decreased radiation exposure in preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr.* 2016; 105(5):e237–e239. <https://doi.org/10.1111/apa.13369>

37. Blank D.A., Kamlin C.O.F., Rogerson S.R., Fox L.M., Lorenz L., Kane S.C., Polglase G.R., Hooper S.B., Davis P.G. Lung ultrasound immediately after birth to describe normal neonatal transition: an observational study. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2018; 103(2):F157–F162. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312818>

38. Sawires H.K., Abdel Ghany E.A., Hussein N.F., Seif H.M. Use of lung ultrasound in detection of complications of respiratory distress syndrome. *Ultrasound Med. Biol.* 2015; 41(9):2319–2325. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.04.024>

39. Shestak E.V., Kovtun O.P., Starkov V.Yu. [Dynamics of the ultrasound pattern “double lung point” in newborns with transient tachypnea during body position change: a prospective study]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* = *Ural Medical Journal* 2025; 24(5):7–18 (in Russian). <https://doi.org/10.52420/umj.24.5.7>

40. Singh P., Patnaik S., Verma A., Garegrat R., Maheshwari R., Suryawanshi P. Diagnostic utility of lung ultrasound in predicting the need for surfactant therapy in preterm neonates with respiratory distress. *Front. Pediatr.* 2023; 11:1307761. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1307761>

41. Starkov V.Yu., Shestak E.V. [Lung ultrasound as a diagnostic tool for determining the therapeutic strategy for respiratory distress syndrome in preterm neonates. Review of the literature]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* = *Neonatology: News, Opinions, Training* 2024; 12(4):84–96 (in Russian). <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-4-84-96>

42. Alonso-Ojembarrera A., Aldecoa-Bilbao V., De Luca D. Imaging of bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Perinatol.* 2023; 47(6):151812. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2023.151812>

43. Jensen E.A., Watterberg K.L. Postnatal corticosteroids to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Neoreviews* 2023; 24(11):e691–e703. <https://doi.org/10.1542/neo.24-11-e691>

44. Radulova P., Vakrilova L., Hitrova-Nikolova S., Dimitrova V. Lung ultrasound in premature infants as an early predictor of bronchopulmonary dysplasia. *J. Clin. Ultrasound.* 2022; 50(9):1322–1327. <https://doi.org/10.1002/jcu.23207>

Информация об авторах:

Евгений Вячеславович Шестаков, канд. мед. наук, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорождённых, врач анестезиолог-реаниматолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр»; зав. научной лабораторией «Приборостроение для медицины критических состояний», доцент кафедры госпитальной педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>; e-mail: shestakev@yandex.ru

Вадим Юрьевич Старков, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр»; младший научный сотрудник научной лаборатории «Приборостроение для медицины критических состояний», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0113-0766>; e-mail: v.u.starkov@gmail.com

Author information:

Evgenii V. Shestak, MD, PhD (Med.), Head of Neonatal Intensive Care Unit, Anesthesiologist-Resuscitator, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; Head of Scientific Laboratory "Instrumentation for Critical Care Medicine", Associate Professor of Department of Hospital Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>; e-mail: shestakev@yandex.ru

Vadim Yu. Starkov, MD, Anesthesiologist-Resuscitator of Neonatal Intensive Care Unit, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; Junior Staff Scientist of Scientific Laboratory "Instrumentation for Critical Care Medicine", Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0113-0766>; e-mail: v.u.starkov@gmail.com

Всеволод Сергеевич Макаров, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр»; младший научный сотрудник научной лаборатории «Приборостроение для медицины критических состояний», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0009-0008-4211-8775>; e-mail: severuccio@ya.ru

Дмитрий Сергеевич Додров, зам. главного врача по педиатрии, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8268-4172>; e-mail: dodrov78@mail.ru

Дарья Викторовна Светлакова, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр»; младший научный сотрудник научной лаборатории «Приборостроение для медицины критических состояний», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0830-9929>; e-mail: bagundaria@yandex.ru

Теймур Садиевич Адылов, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр»; младший научный сотрудник научной лаборатории «Приборостроение для медицины критических состояний», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0489-810X>; e-mail: teymur93@yandex.ru

Мария Вячеславовна Евдокимова, врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4399-2869>; e-mail: maria.evdokimova99@mail.ru

Vsevolod S. Makarov, MD, Anesthesiologist-Resuscitator of Neonatal Intensive Care Unit, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; Junior Staff Scientist of Scientific Laboratory "Instrumentation for Critical Care Medicine", Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; <https://orcid.org/0009-0008-4211-8775>; E-mail: severuccio@ya.ru

Dmitry S. Dodrov, MD, Deputy Chief Physician for Pediatrics, Anesthesiologist-Resuscitator of Neonatal Intensive Care Unit, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8268-4172>; e-mail: dodrov78@mail.ru

Daria V. Svetlakova, MD, Anesthesiologist-Resuscitator of Neonatal Intensive Care Unit, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; Junior Staff Scientist of Scientific Laboratory "Instrumentation for Critical Care Medicine", Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0830-9929>; e-mail: bagundaria@yandex.ru

Teimur S. Adylov, MD, Anesthesiologist-Resuscitator of Neonatal Intensive Care Unit, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; Junior Staff Scientist of Scientific Laboratory "Instrumentation for Critical Care Medicine", Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0489-810X>; e-mail: teymur93@yandex.ru

Maria V. Evdokimova, MD, Neonatologist of Neonatal Intensive Care Unit, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4399-2869>; e-mail: maria.evdokimova99@mail.ru

Поступила 25.02.2026
Принята к печати 27.04.2026

Received February 25, 2026
Accepted 27 April, 2026

УДК 618.3-06:616.155.194:577.121.7(571.61/.64)

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-102-111

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРИАМУРЬЯ НА ФОНЕ ДЕФИЦИТА ТКАНЕВОГО ЖЕЛЕЗА В I и II ТРИМЕСТРАХ

С.В.Супрун, О.С.Кудряшова, О.А.Лебедько, А.В.Космачева

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Окислительный стресс при гестации является физиологическим адаптационным процессом: на ранних сроках он оказывает регулирующее воздействие на инвазию трофобласта, ремоделирование спиральных артерий и органогенез. Дефицит железа (ДЖ), как многофункционального микроэлемента, сопряжен не только с риском развития гемической и тканевой гипоксии, но и с дисбалансом систем свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты (АОЗ). **Цель.** Выявить особенности процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты при железодефицитных состояниях у беременных женщин коренного и пришлого населения Приамурья при первичном обращении в периоды, соответствующие условным волнам цитотрофобластной инвазии (I и II триместры). **Материалы и методы.** Обследовано 177 впервые обратившихся в I и II триместрах беременных женщин, проживающих в городской местности (г. Хабаровск) и сельских районах (Нанайский район) Приамурья. Сформированы 3 группы с учетом места проживания и этнической принадлежности: 1 – городские пришлые – европеоиды ($n = 59$); 2 – сельские пришлые – европеоиды ($n = 60$); 3 – сельские коренные – нанайки, малые народности Приамурья – монголоиды ($n = 58$). Сывороточный ферритин определяли иммуноферментным методом, показатели СРО (S_{sp} – общая интенсивность генерации активных форм кислорода, S_{ind1} – скорость образования перекисных радикалов, h_1 – содержание гидроперекисей липидов) и АОЗ (S_{ind2} – активность антиоксидантной антирадикальной системы защиты, h_2 – перекисная резистентность субстрата) – с использованием хемиллюминесцентного анализа. **Результаты.** Во всех группах отмечалась достоверно большая частота встречаемости ДЖ во II триместре, особенно у сельских пришлых и коренных женщин. Экологически положительное своеобразие процессов СРО-АОЗ выявлялось у сельских пришлых беременных: в I триместре достоверно более низкие значения СРО (S_{sp} , S_{ind1} , особенно h_1) при высоких показателях антирадикальной защиты и перекисной резистентности. Во II триместре такая закономерность была менее выражена. Этнические особенности показателей были зарегистрированы у коренных пациенток Приамурья и заключалась в сочетании более высокого уровня СРО (S_{sp} , S_{ind1}) и низкого АОЗ (S_{ind2} , h_2) в I триместре по сравнению со II. **Заключение.** Выявленные эколого-этнические особенности состояния системы СРО-АОЗ на фоне дефицита железа указывают на необходимость учета полученных данных при проведении лечебно-профилактических мероприятий у беременных женщин в Дальневосточном регионе.

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Супрун С.В., Кудряшова О.С., Лебедько О.А., Космачева А.В. Патологические особенности свободно-радикального окисления у беременных женщин коренного и пришлого населения Приамурья на фоне дефицита тканевого железа в I и II триместрах // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.100. С.102–111. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-102-111

For citation:

Suprun S.V., Kudryashova O.S., Lebed'ko O.A., Kosmacheva A.V. Pathophysiological features of free radical oxidation in pregnant women of indigenous and non-indigenous populations of the Amur region with tissue iron deficiency during the first and second trimesters. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (100):102–111 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-102-111

Ключевые слова: свободнорадикальное окисление, антиоксидантная защита, дефицит железа, ферритин, беременные женщины, коренное население, пришлое население, Приамурье.

PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF FREE RADICAL OXIDATION IN PREGNANT WOMEN OF INDIGENOUS AND NON-INDIGENOUS POPULATIONS OF THE AMUR REGION WITH TISSUE IRON DEFICIENCY DURING THE FIRST AND SECOND TRIMESTERS

S.V.Suprun, O.S.Kudryashova, O.A.Lebed'ko, A.V.Kosmacheva

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

SUMMARY. Introduction. Oxidative stress during gestation is a physiological adaptive process: in early pregnancy, it regulates trophoblast invasion, spiral artery remodeling, and organogenesis. Iron deficiency (ID), as a multifunctional trace element, is associated not only with the risk of hemogenic and tissue hypoxia but also with an imbalance between free radical oxidation (FRO) and antioxidant defense (AOD) systems. **Aim.** To identify the characteristics of FRO and AOD processes in iron-deficient states among pregnant women of indigenous and non-indigenous populations of the Amur region at initial antenatal visits corresponding to the conditional waves of cytotrophoblast invasion (first and second trimesters). **Materials and methods.** The study included 177 pregnant women newly registered in the first or second trimester, residing in urban (Khabarovsk city) and rural areas (Nanai District) of the Amur region. Three groups were formed based on residence and ethnicity: Group 1 – urban non-indigenous women of European descent ($n = 59$); Group 2 – rural non-indigenous women of European descent ($n = 60$); Group 3 – rural indigenous women (Nanai, small-numbered ethnic groups of the Amur region, Mongoloid race) ($n = 58$). Serum ferritin was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. FRO parameters—total intensity of reactive oxygen species generation (S_{sp}), rate of peroxy radical formation (S_{ind1}), and lipid hydroperoxide content (h_1) and AOD parameters—antiradical defense activity (S_{ind2}) and substrate peroxide resistance (h_2) were assessed using chemiluminescence analysis. **Results.** Iron deficiency was significantly more prevalent in the second trimester across all groups, particularly among rural non-indigenous and indigenous women. An environmentally favorable FRO–AOD profile was observed in rural non-indigenous pregnant women: in the first trimester, they exhibited significantly lower FRO values (S_{sp} , S_{ind1} , especially h_1) alongside high antiradical defense activity and peroxide resistance. This pattern was less pronounced in the second trimester. Ethnic-specific features were noted in indigenous women, characterized by higher FRO (S_{sp} , S_{ind1}) and lower AOD (S_{ind2} , h_2) in the first trimester compared to the second. **Conclusion.** The identified eco-ethnic characteristics of the FRO–AOD system under iron deficiency highlight the need to consider these findings when designing preventive and therapeutic strategies for pregnant women in the Russian Far East.

Key words: free radical oxidation, antioxidant protection, iron deficiency, ferritin, pregnant women, indigenous and newcomer's population of the Amur region.

Не вызывает сомнений тот факт, что беременность, даже при физиологическом течении, характеризуется формированием окислительного стресса (ОС), как адаптационного механизма в ответ на энергетические потребности плода и плаценты [1, 2]. При условии своевременного и взаимосвязанного реагирования всех компонентов системы свободно-радикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты (АОЗ), ОС оказывает положительное регулирующее воздействие на инвазию трофобласта, ремоделирование спиральных артерий, органогенез эмбриона на ранних сроках гестации [2].

Для поддержания жизнедеятельности, сбалансированного функционирования всех систем организму на различных этапах его становления необходим целый ряд органических и неорганических составляющих, макро- и микронутриентов. Наиболее уникальный эссенциальный элемент по своей значимости – железо. Принимая во внимание его важную роль в организме человека, особую актуальность приобретает тот факт, что уже не одно десятилетие скрытый дефицит железа

(ДЖ) или железодефицитная анемия имеет широкие масштабы распространения [3], а в структуре экстрагенитальной заболеваемости беременных занимает одно из ведущих мест, в том числе и в России в целом, и в зависимости от региона проживания [4, 5]. Значимость железа в организме определяется функциями белков и ферментных систем, в состав которых входит этот элемент, в биологических процессах: синтез ДНК и пролиферация клеток, поддержание дыхательной цепи митохондрий и окислительно-восстановительного баланса, противомикробное действие [6–8]. Однако, ведущая роль железа в жизнедеятельности организма – кислородтранспортная (гемоглобин), кислородрезервная и депонирующая (ферритин, миоглобин) [7, 9]. ДЖ неизбежно приводит к развитию тканевой гипоксии, вследствие чего возникает гемическая гипоксия и формируются вторичные метаболические изменения, которые затрагивают, в том числе, эндометрий [9]. Беременность, наступившая на фоне уже имеющегося ДЖ, в условиях нестабильности клеточных мембран эпителия матки заведомо развивается

в неполноценном эндометрии, что в свою очередь является причиной нарушения процессов инвазии цитотрофобласта, неполного закрытия спиральных артерий и, как результат, избыточного кровенаполнения межворсинчатого пространства [7, 10].

По мнению ряда авторов, одним из условий физиологического течения беременности является только локальная гипоксия на сроках до 10–12 недель, вызванная инвазией трофобласта и закупоркой спиральных артерий [11–13], которая действует как защитный механизм растущего эмбриона от избыточного образования активных форм кислорода в результате ОС [12–14], а также как определяющий фактор дифференцировки и функции популяции трофобластов [13, 15, 16]. После 10–12-й недель потребность плода и плаценты в кислороде возрастает, оксигенация ворсинок хориона и эмбриональных тканей постепенно повышается, что совпадает с завершением органогенеза [11, 12]. Цитотрофобластная инвазия – непрерывный процесс, разделяемый на условные волны миграции: первая – с 6-ой по 12-ю недели и вторая – с 18-ой по 30-ю, с пиковой активностью на сроке 18–24 недели [17, 18]. Уровень показателей напряжения кислорода и окислительного стресса в маточно-плацентарной области являются динамически меняющимися на протяжении всей беременности. Дисбаланс этих процессов из-за материнских или пуповинно-плацентарных причин, либо из-за факторов окружающей среды [14] на границе между матерью и плодом (постоянная или патологическая гипоксия, преждевременная оксигенация ворсин хориона) [12] оказывает отрицательное влияние первично на экстраэмбриональные структуры, нарушая первую и/или вторую волны инвазии цитотрофобласта (в зависимости от сроков воздействия) [17].

Ввиду участия железа в целом комплексе биохимических реакций, дефицит данного элемента угрожает не только развитием нарушений гипоксического характера. Являясь неотъемлемой частью ферментных систем окислительно-восстановительных процессов, реакций кислородозависимого СРО и АОЗ, его недостаток как составного компонента АОЗ, приводит к их дисбалансу в сторону активации СРО и перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижению емкости антиоксидантных систем, что влечет за собой избыточную продукцию активных форм кислорода (АФК) с последующим окислительным повреждением липидов, белков, углеводов, ДНК [19]. Это вызывает дисфункцию эндотелия и, следовательно, снижение перфузии плаценты [14], что приводит к неблагоприятным осложнениям и исходам беременности, как со стороны матери, так и плода: преэклампсии, гестационному сахарному диабету, задержке роста плода, привычному выкидышу, преждевременным родам и др. [2, 20–23].

Выраженность плацентарных нарушений, а также их влияние на течение гестационного, родового и послеродового периодов, состояние плода и новорожденного будет зависеть от длительности, степени же-

лезодефицита и процессов СРО-АОЗ, а также различных сопутствующих взаимосвязанных нутриентных нарушений у женщины [4, 7, 20], что требует дальнейшего углубленного изучения.

Кроме этого, следует отметить роль экологического фактора, к которому относится дисбаланс микроэлементов экзогенного характера. Несмотря на изученность проблемы, анализ содержания железа в зависимости от эколого-этнических аспектов конкретного региона имеет существенное научно-практическое значение. В связи с вышеизложенным, цель работы – выявить особенности процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты при железодефицитных состояниях у беременных женщин коренного и пришлого населения Приамурья на сроках, соответствующих условным волнам цитотрофобластной инвазии (I и II триместры).

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели из общего числа обследованных беременных женщин ($n = 358$) пришлого и коренного населения, проживающих в городской местности (г. Хабаровск) и сельских районах (Нанайский район) Приамурья, в работу были взяты 177 человек с уровнем ферритина менее 30 мкг/л. Клинико-лабораторная часть стандартного обследования у первично обратившихся беременных женщин, взятых под наблюдение, проводилась на базе женских консультаций № 2 и № 4 Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Родильный дом» имени докторов Фёдора и Зинаиды Венцовых министерства здравоохранения Хабаровского края (г. Хабаровск) и Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Троицкая центральная районная больница» министерства здравоохранения Хабаровского края (с. Троицкое, Нанайского района) в соответствии с действующими на момент обследования Приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», Приказом Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотры 2013 и 2024 гг.), наличием подписанного «Информированного добровольного согласия» каждой беременной женщиной. Дополнительное обследование проводилось на базе лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института охраны материнства и детства и было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 3 от

15.09.2016).

Наблюдаемые беременные (с уровнем ферритина менее 30 мкг/л) были разделены на 3 клинические группы в зависимости от этнической принадлежности и места проживания: 1 – городские пришлые – европеоиды, проживающие в городе (59 женщин); 2 – сельские пришлые – европеоиды, проживающие в сельской местности (60 женщин); 3 – сельские коренные – нанайки, коренное население Приамурья, проживающие в сельской местности (58 женщин). Сравнения 1-ой и 2-ой клинических групп (пришлые городские и сельские) демонстрировали экологические, а 2-ой и 3-ей групп (сельские пришлые и коренные) этнические особенности СРО на фоне дефицита тканевого железа.

Критерии включения: первичное обращение и обследование в I и II триместрах в сроке до 25 недель беременности; отсутствие коррекции ДЖ и приема железосодержащих препаратов. Критерии невключения: первичное обращение в сроке более 25 недель; беременные, принимавшие железосодержащие препараты; наличие острых воспалительных заболеваний, хроническая экстрагенитальная патология в стадии обострения или декомпенсации.

Исследование феррокинетики проводилось с использованием набора реагентов для количественного иммуноферментного определения ферритина в сыворотке крови человека (мкг/л), «сэндвич-вариант твердофазного иммуноферментного анализа («ИФА-ферритин», ООО «Компания Алкор Био», Россия) на микропланшетном фотометре Stat Fax («Awareness Technology, Inc.», США). Интегральная оценка процессов СРО проводилась с использованием хемилюминесцентного анализа (ХМЛ) по методике Ю.А. Владимирова и соавт. [24]. Путем пункции локтевой вены утром натощак осуществлялся забор крови в пробирки с активатором тромбообразования (тромбин) для определения показателей процессов СРО-АОЗ. Регистрацию ХМЛ осуществляли на люминесцентном спектрометре LS 50B (PerkinElmer, США). Стандартизацию сигнала и математическую обработку кривых ХМЛ выполняли с помощью встроенной программы «Finlab». Интенсивность процессов СРО-АОЗ оценивали по определению параметров интенсивности спонтанного и активированного свечения биосубстрата: светосумма за 1 минуту спонтанной ХМЛ (S_{sp}), величина которой прямо коррелирует с общей интенсивностью генерации АФК; светосумма за 2 минуты Fe^{2+} -индуцированной ХМЛ, отражающую скорость образования перекисных радикалов (S_{ind1}); максимум быстрой вспышки, индуцированной ХМЛ (h_1) – величину, свидетельствующую о содержании гидроперекисей липидов.

АОЗ оценивали по двум параметрам кинетики ХМЛ, инициированной H_2O_2 в присутствии люминола (при обратной корреляционной взаимосвязи): h_2 – мак-

симум амплитуды H_2O_2 -индуцированного люминолазависимого свечения, определяющий активность антиоксидантной антирадикальной системы защиты; S_{ind2} – светосумма за 2 мин H_2O_2 -индуцированной люминолазависимой ХМЛ, отражающая перекисную резистентность субстрата. Интенсивность ХМЛ, измеренную в милливольтгах, рассчитывали на 1 мл сыворотки крови и выражали в относительных единицах (отн. ед.).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ «Microsoft Excel 2010», «Statsoft Statistica», версии 6.1, 10.01. (США). Полученные количественные данные представлены в абсолютных величинах. Частота встречаемости ДЖ (%) рассчитывалась по соотношению пациентов и по уровню сывороточного ферритина в различных группах. Результаты СРО-АОЗ рассчитывались как среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), ошибка средней арифметической (m) и выражалось в виде $M \pm m$. С помощью критерия Шапиро-Уилка, Смирнова-Колмогорова проводили проверку нормальности распределения полученных данных. Принимая во внимание нормальность распределения всех показателей, статистическую значимость различий для двух независимых выборок оценивали по t-критерию Стьюдента. Значения $p < 0,05$ указывали на статистически значимую разницу между выборками.

Результаты исследования и их обсуждение

Из взятых нами под наблюдение 358 первично обратившихся в женские консультации беременных женщин на сроках гестации до 25 недель практически у половины из них ($n = 177 - 49,4\%$) был диагностирован ДЖ (уровень сывороточного ферритина < 30 мкг/л). На рисунке 1 представлено процентное соотношение обследованных пациенток, не получавших ранее терапию железосодержащими препаратами, в зависимости от тканевого запаса железа при первичном обращении в I (6–12 недель) и II (13–25 недель) триместрах.

В I триместре из 194 женщин, обратившихся в женскую консультацию, вне зависимости от этнической принадлежности и места проживания ДЖ был зарегистрирован у 41,2% беременных. Во втором триместре уже более чем у половины (из 164 обследованных) гестационный период протекал на фоне истощения запасов железа, что имело статистически достоверное отличие от первого триместра ($p = 0,0026$).

Проводя сравнительный анализ распространения дефицита тканевого железа в клинических группах по триместрам, мы выявили следующие эколого-этнические особенности (рис. 2). Наибольшая частота ДЖ была отмечена в I триместре в группе беременных женщин коренного сельского населения (53,5%), что имело статистически достоверную разницу ($p = 0,033$) в сравнении с пришлыми женщинами села (32,8%), среди которых данный процент оказался наименьшим.

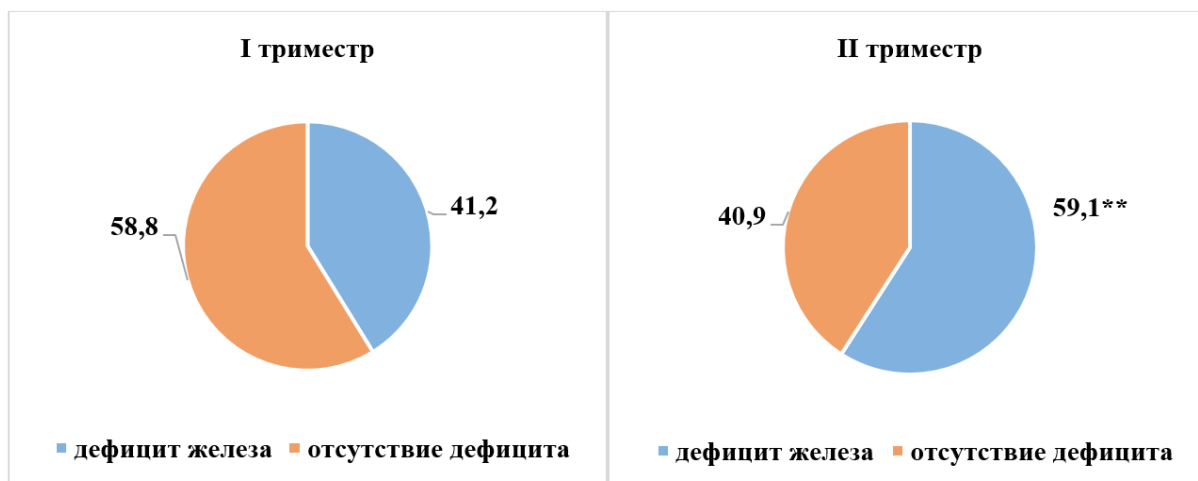


Рис. 1. Частота встречаемости дефицита железа (по уровню сывороточного ферритина <30 мкг/л) при первичном обращении всех обследованных беременных женщин в I и II триместрах.

Примечание: ** – различия статистически значимы при $p \leq 0,01$.

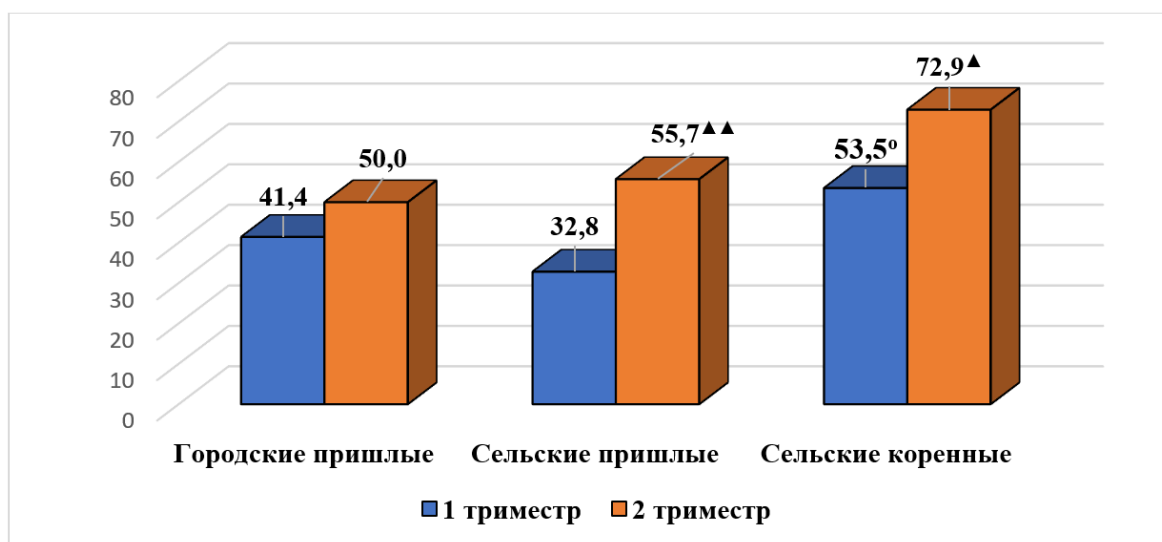


Рис. 2. Частота встречаемости (%) железодефицитных состояний (по уровню сывороточного ферритина <30 мкг/л) у беременных женщин коренного и пришлого населения Приамурья при первичном обращении в зависимости от этнической принадлежности, места проживания и триместров.

Примечание: ° – различия статистически значимы между пришлыми и коренными жителями села при $p \leq 0,05$; ▲ – между триместрами в группах при $p \leq 0,05$; ▲▲ – при $p \leq 0,01$.

Во всех клинических группах отмечалось увеличение случаев дефицита данного элемента во втором триместре беременности, а в группе коренного населения данный показатель был максимальным (72,9%) ($p = 0,049$). При этом наибольшая встречаемость ДЖ регистрировалась в группе сельского пришлого населения, у которых разница между триместрами была высока (32,8% в I и 55,7% во II триместре) и достоверна ($p = 0,0075$). В группе беременных женщин, проживающих в городе, данные изменения были незначительными и минимальными на этих сроках среди всех сравниваемых групп. (41,4% в I и 50,0% во II триместрах).

Таким образом, частота выявления ДЖ в первом триместре превысила 30% среди обследованных нами

женщин и увеличилась во втором триместре. Данная тенденция согласуется с результатами других исследований [3, 17] и не исключает существование дефицита до беременности. В нашем исследовании распространенность железодефицита имела выраженные эколого-этнические особенности, указывающие на возможную роль биогеохимического своеобразия региона проживания и этнической принадлежности в процессах усвоения и кинетики данного элемента. Подобные выводы были сделаны и другими авторами [25].

В таблице представлены данные систем СРО и АОЗ в клинических группах по триместрам при ДЖ.

Таблица

Показатели свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты у беременных женщин при дефиците тканевого железа на разных сроках гестации с экологической и этнической позиций, $M \pm m$

Параметры	Триместр	Городские пришлые n = 59	Сельские пришлые n = 60	Сельские коренные n = 58
S_{sp} , отн. ед.	1	0,268 ± 0,006	0,235 ± 0,013*	0,245 ± 0,009
	2	0,251 ± 0,008	0,235 ± 0,008	0,262 ± 0,009°
p		0,1352	-	0,2333
S_{ind1} , отн. ед.	1	0,554 ± 0,011	0,489 ± 0,025**	0,515 ± 0,015
	2	0,520 ± 0,015	0,494 ± 0,015	0,541 ± 0,017°
p		0,0629	0,8542	0,2982
h_1 , отн. ед.	1	0,302 ± 0,011	0,287 ± 0,021	0,282 ± 0,018
	2	0,281 ± 0,013	0,284 ± 0,013	0,293 ± 0,011
p		0,2364	-	0,4397
S_{ind2} , отн. ед.	1	0,511 ± 0,010	0,426 ± 0,028**	0,459 ± 0,015
	2	0,482 ± 0,014	0,428 ± 0,017*	0,488 ± 0,017°
p		0,0844	-	0,2377
h_2 , отн. ед.	1	0,433 ± 0,010	0,364 ± 0,025**	0,381 ± 0,015
	2	0,397 ± 0,013	0,361 ± 0,014	0,405 ± 0,015°
p		0,0319	-	0,2763

Примечание: * – различия статистически значимы между группами пришлого городского и сельского населения при $p \leq 0,05$; ** – при $p \leq 0,01$; ° – группами пришлого и коренного сельского населения при $p \leq 0,05$.

Оценивая активность систем СРО и АОЗ в группах пришлого населения, проживающих в различных экологических условиях (город и село), мы выявили следующие особенности. Активность процессов СРО на фоне ДЖ в I триместре была достоверно выше в группе городских беременных женщин и выражалась в повышении интенсивности генерации активных метаболитов кислорода (АКМ) – S_{sp} ($p = 0,0162$), скорости образования перекисных радикалов – S_{ind1} ($p = 0,0082$) и тенденцией к увеличению концентрации гидроперекисей липидов (h_1). Наряду с усилением СРО в группе беременных жительниц города отмечалось достоверное снижение активности антирадикальной системы АОЗ – S_{ind2} ($p = 0,0012$), перекисной резистентности субстрата – h_2 ($p = 0,0046$). Данные различия активности процессов СРО и АОЗ между группами сохраняли тенденцию и во втором триместре, однако не имели достоверной разницы, за исключением S_{ind2} , которая, как и в I триместре имела достоверно низкую активность в группе городских беременных женщин ($p = 0,0268$). Результаты второго триместра были обусловлены, прежде всего, изменениями в системе СРО-АОЗ в группе женщин, проживающих в городе, а именно, снижением активности процессов СРО и параллельном повышении АОЗ при практически неизменных по-

казателях в группе жительниц сельской местности в сравнении с ранними сроками гестации. Помимо дисбаланса в работе систем СРО-АОЗ, на усиление окислительного стресса по причине алиментарного дефицита антиоксидантов, а также влияния экологических факторов среды проживания (загрязняющие вещества, тяжелые металлы и др.) и повышенное образование АФК в своей работе указывали Z.Sultana и соавт. (2023) [2].

Характеристика процессов СРО и АОЗ на фоне низкого ферритина у беременных женщин, представляющих разные этносы (коренное и пришлое население) и проживающих в идентичных сельских условиях, имела свои популяционные особенности. В первом триместре у коренных сельских беременных отмечался дисбаланс процессов СРО-АОЗ: тенденция к увеличению активности СРО за счет общей интенсивности генерации АКМ (S_{sp}) и скорости образования перекисных радикалов (S_{ind1}) при одновременном снижении АОЗ (S_{ind2}) и перекисной резистентности субстрата (h_2). Выявленные этнические своеобразия диссоциативного взаимодействия реакций СРО и антирадикальной защиты у беременных женщин Приамурья на ранних сроках гестации сохранялись и во втором триместре. Они были представлены уже достоверными разли-

чиями: повышалась интенсивность генерации АКМ ($p = 0,0348$) и скорость образования перекисных радикалов ($p = 0,0370$), при сниженной активности антиоксидантной системы защиты ($p = 0,0131$) и перекисной резистентности субстрата ($p = 0,0403$).

Для определения функционального состояния СРО-АОЗ в разные гестационные периоды проводили сравнительную оценку данных процессов между триместрами в каждой группе беременных (табл.). В группе городских пришлых женщин на сроках 13–25 недель перекисная резистентность субстрата достоверно чаще выявлялась в I триместре по сравнению с результатами во II триместре на фоне тенденции к снижению активности процессов СРО, в результате чего концентрация гидроперекисей липидов (h_1) также значительно уменьшалась во II триместре. У пришлых женщин села показатели были без существенных изменений. У коренных сельских пациенток в условиях прогрессирующего дефицита запасов тканевого железа (53,5% в I триместре и 72,9% во II триместре, $p = 0,0551$) во втором триместре отмечалась тенденция к усилению СРО, при одновременном снижении АОЗ с сопутствующим повышением концентрации гидроперекисей липидов (h_1) по сравнению с первым.

Заключение

При первичном обследовании беременных женщин из числа коренного и пришлого населения (городских и сельских жителей Приамурья) на сроках гестации до 25 недель нами впервые установлены эколого-этнические особенности распространенности железодефицитных состояний и показателей системы СРО-АОЗ.

Общей для всех наблюдаемых групп являлась достоверно высокая частота встречаемости ДЖ (сывороточный ферритин менее 30 мкг/л) во II триместре в сравнении с I. При этом, в группе сельских пришлых в сравнении с городскими пришлыми динамика прироста пациентов с ДЖ между триместрами достоверно наибольшая (в 1,7 раза), что указывает на экологическое своеобразие железодефицитного статуса у пришлых беременных Приамурья. Этническая уникальность частоты ДЖ проявилась в наибольшем проценте беременных из числа коренных народов (монголоидов), проживающих в сельской местности, по сравнению с пришлым населением (европеоидами), находящимся в тех же локациях: наиболее высокие достоверные показатели зафиксированы в первом и значительно увеличены во втором триместрах.

Экологическое своеобразие – зависимость системы от условий проживания – выявил сравнительный анализ процессов СРО-АОЗ у пришлого населения: у сельских жительниц, в отличие от горожанок, наблюдалось поддержание более сбалансированного равновесия между генерацией АФК и антирадикальной активностью. В первом триместре это проявлялось в достоверном снижении интенсивности СРО на фоне компенсаторного усиления АОЗ. Данные изменения со-

провождались ростом антиоксидантного потенциала и снижением нагрузки на антирадикальную систему. Во II триместре подобные различия сохранялись, но были менее выраженные. Динамическая оценка системы СРО-АОЗ у городских беременных выявила во втором триместре стабилизацию прооксидантных процессов с одновременной активацией антиоксидантного звена.

При сравнительном анализе параметров СРО-АОЗ у жительниц сельской местности в I триместре определены значимые межэтнические различия. У представительниц коренного населения, в отличие от пришлого, зафиксирован выраженный прооксидантный сдвиг, что свидетельствует о декомпенсации системы антиоксидантной защиты. Во II триместре выявленный дисбаланс сохранялся и приобрел характер статистически значимых различий. На фоне роста частоты железодефицитных состояний в группе беременных из числа коренного населения сельской местности зафиксирована интенсификация процессов СРО. Данная динамика характеризовалась тенденцией к росту свободнорадикальной активности при сопутствующем снижении антиоксидантного потенциала относительно показателей женщин в I триместре.

Таким образом, формирование адаптивного ответа системы СРО-АОЗ в период гестации определяется совокупным влиянием этнических и эколого-социальных факторов. А учитывая, что цитотрофобластная инвазия является непрерывным процессом гестации с периодами максимальной активности (первая условная волна – 6–12 недель, вторая – 18–30 недель с пиком в 18–24 недели [17, 18]), выявленный в эти сроки дисбаланс СРО-АОЗ приобретает особое значение.

У коренных сельских беременных Приамурья на фоне дефицита тканевого железа выявлено значительное усиление прооксидантных процессов (S_{sp} , S_{ind1}) и выраженная декомпенсация антиоксидантной защиты, хронологически совпадающая с условными волнами цитотрофобластной инвазии (6–12 и 18–30 недели), критическими фазами перестройки спиральных артерий и формированием неполноценного маточно-плацентарного кровотока, что подтверждается достоверным снижением антиоксидантного потенциала (S_{ind2} , h_2) именно в периоды наибольшей функциональной нагрузки на систему. В отличие от пришлого сельского населения, характеризующегося более стабильным балансом метаболических процессов в аналогичных условиях среды, у беременных из числа коренных этносов прооксидантный сдвиг в критические периоды плацентации создает риски формирования плацентарной недостаточности. Направленность изменений статуса СРО-АОЗ у пришлых городских беременных подобна нарушениям, выявленным у коренных жительниц, но менее выражена.

Это позволяет обосновать необходимость персонализированного подхода к подготовке, наблюдению беременных, проведению лечебно-профилактических

мероприятий ДЖ и нутритивной поддержки женщин в Дальневосточном регионе с учетом их этнического происхождения, биогеохимической особенной провинции и микроэлементного статуса. Первичная профилактика осложненного течения беременности актуальна и необходима не только на этапе предгравидарной подготовки. Каждая женщина репродуктивного периода, обратившаяся к врачу любой специальности, должна рассматриваться как потенциальная беременная, что позволит своевременно выявить и скорректировать дефицитные состояния. Беременным группы риска рекомендована ранняя постановка на учет в женских консультациях или других лечебных учреждениях с учетом первой волны инвазии цитотрофобласта, а мероприятия, направленные на оздоровление женщины

и плода, должны проводиться до старта пиковой активности второй волны инвазии и завершения маточно-плацентарно-плодового кровообращения (до 17-18 недель беременности).

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Chiarello D.I., Abad C., Rojas D., Toledo F., Vázquez C.M., Mate A., Sobrevia L., Marín R. Oxidative stress: normal pregnancy versus preeclampsia // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2020. Vol.1866, №2. Article number:165354. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.005>
2. Sultana Z., Qiao Y., Maiti K., Smith R. Involvement of oxidative stress in placental dysfunction, the pathophysiology of fetal death and pregnancy disorders // *Reproduction.* 2023. Vol.166, №2. P.R25–R38. <https://doi.org/10.1530/REP-22-0278>
3. WHO Global nutrition targets 2030: anaemia brief. Geneva: World Health Organization and the United Nations Children's Fund (UNICEF). <https://doi.org/10.2471/B09484>. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/383189>
4. Вавина О.В., Пучко Т.К., Умралиева М.А. Железодефицитная анемия у беременных и ее коррекция // *Медицинский совет.* 2018. №13. С.73–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-73-76>
5. Женщины и мужчины России. Статистический сборник / под ред. С.М. Окладникова. М.: Росстат, 2024. 176 с.
6. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии // *Клиническая онкогематология.* 2015. Т.8, №4. С.355–361. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2015-8-4-355-361>
7. Соловьева А.В., Стулков Н.И., Апресян С.В., Иванов А.В. Анемии и репродуктивное здоровье / под ред. В.Е. Радзинского. М.: Status Praesens, 2024. 212 с. ISBN: 978-5-907814-06-6.
8. Roemhild K., Maltzahn F., Weiskirchen R., Knüchel R., Stillfried S., Lammers T. Iron metabolism: pathophysiology and pharmacology // *Trends Pharmacol. Sci.* 2021. Vol.42, №8. P.640–656. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.05.001>
9. Атаджанян А.С. Анемия у беременных: клинико-патогенетические подходы к ведению беременности // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017. Т.66, №5. С.56–63. <https://doi.org/10.17816/JOWD66556-63>
10. Шестоपालов А.В., Арутюнян А.В., Акуева М., Шестопалова М.А., Буштырева И.О. Окислительный стресс в патологии плацентации // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2009. Т.58, №1. С.93–100. EDN: KUGRMJ.
11. Zhao H., Wong R.J., Stevenson D.K. The impact of hypoxia in early pregnancy on placental cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol.22, №18. Article number:9675. <https://doi.org/10.3390/ijms22189675>
12. Colson A., Sonveaux P., Debie`ve F., Sferruzzi-Perri A.N. Adaptations of the human placenta to hypoxia: opportunities for interventions in fetal growth restriction // *Hum. Reprod. Update* 2021. Vol.27, №3. P.531–569. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa053>
13. Huang X., Lin Z., Zheng Z.-M., Shi J.-L., Lu K.-Y., Wang J.-R., Li M.-Q., Shao J. A hypoxia – decidual macrophage regulatory axis in normal pregnancy and spontaneous miscarriage // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol.25, №17. Article number:9710. <https://doi.org/10.3390/ijms25179710>
14. Herrera E.A., Krause B., Ebensperger G., Reyes R.V., Casanello P., Parra-Cordero M., Llanos A.J. The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus // *Fron. Pharmacol.* 2014. Vol.5. Article number:149. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00149>
15. Бурлев В.А. Роль сосудов эндометрия в формировании трофобласта и плаценты // *Проблемы репродуктологии.* 2016. Т.22, №6. С.8–17. <https://doi.org/10.17116/repro20162268-17>
16. Wakeland A.K., Soncin F., Moretto-Zita M., Chang Ch.-W., Horii M., Pizzo D., Nelson K.K., Laurent L.C., Parast M.M. Hypoxia directs human extravillous trophoblast differentiation in a hypoxia-inducible factor-dependent manner // *Am. J. Pathol.* 2017. Vol.187, №4. P.767–780. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.11.018>
17. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Status Praesens, 2011. 687 с. EDN: QMAWJF.
18. Милованов А.П. Цитотрофобластическая инвазия – важнейший механизм плацентации и прогрессии бере-

менности // Архив патологии. 2019. Т.81, №4. С.5–10. <https://doi.org/10.17116/patol2019810415>

19. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T.D., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007. Vol.39, №1. P.44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>

20. Knuppel R.A., Hassan M.I., McDermott J.J., Tucker J.M., Morrison J.C. Oxidative stress and antioxidants: preterm birth and preterm infants // *Preterm Birth - Mother and Child* / Ed. J.C. Morrison. Rijeka (Croatia): InTech, 2012. P.125–150. <https://doi.org/10.5772/38970>

21. Juan-Reyes S.S., Gómez-Oliván L.M., Islas-Flores H., Dublán-García O. Oxidative stress in pregnancy complicated by preeclampsia // *Arch. Biochem. Biophys.* 2020. Vol.681. Article number:108255. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108255>

22. Tobała-Wróbel K., Pietryga M., Dydowicz P., Napierała M., Brązert J., Florek E. Association of oxidative stress on pregnancy // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020. Vol.2020. Article number:6398520. <https://doi.org/10.1155/2020/6398520>

23. Ibrahim A., Khoo M.I., Ismail E.H.E., Hussain N.H.N., Zin A.A.M., Noordin L., Abdullah S., Mahdy Z.A., Lah N.A.Z.N. Oxidative stress biomarkers in pregnancy: a systematic review // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2024. Vol.22, №1. Article number:93. <https://doi.org/10.1186/s12958-024-01259-x>

24. Владимиров Ю.А., Азизова О.А. Свободные радикалы в живых системах. М.: ВИНТИ, 1991. 248 с.

25. Ajepe A.A., Okunade K.S., Sekumade A.I., Daramola E.S., Beke M.O., Ijase O., Olowoselu O.F., Afolabi B.B. Prevalence and foetomaternal effects of iron deficiency anaemia among pregnant women in Lagos, Nigeria // *PLoS One.* 2020. Vol.15, №1. Article number:e0227965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227965>

REFERENCES

1. Chiarello D.I., Abad C., Rojas D., Toledo F., Vázquez C.M., Mate A., Sobrevia L., Marín R. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis* 2020; 1866(2):165354. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.005>

2. Sultana Z., Qiao Y., Maiti K., Smith R. Involvement of oxidative stress in placental dysfunction, the pathophysiology of fetal death and pregnancy disorders. *Reproduction* 2023; 166(2): 25–38. <https://doi.org/10.1530/REP-22-0278>

3. WHO Global nutrition targets 2030: anaemia brief. Geneva: World Health Organization and the United Nations Children's Fund (UNICEF). <https://doi.org/10.2471/B09484>. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/383189>

4. Vavina O.V., Puchko T.K., Umralieva M.A. [Iron deficiency anaemia in pregnancy and its correction]. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2018; 13:73–76 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-73-76>

5. Okladnikov S.M., editor. [Women and Men of Russia. Statistical compilation]. Moscow: Rosstat, 2024 (in Russian).

6. Lukina E.A., Dezhenkova A.V. [Iron metabolism in normal and pathological conditions]. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology* 2015; 8(4):355–361 (in Russian). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2015-8-4-355-361>

7. Solovyova A.V., Stuklov N.I., Apresyan S.V., Ivanov A.V. [Anemias and Reproductive Health. Radzinsky V.E., editor]. Moscow: Status Praesens; 2024 (in Russian). ISBN: 978-5-907814-06-6.

8. Roemhild K., Maltzahn F., Weiskirchen R., Knüchel R., Stillfried S., Lammers T. Iron metabolism: pathophysiology and pharmacology. *Trends Pharmacol. Sci.* 2021; 42(8):640–656. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.05.001>

9. Atajanyan A.S. [Anaemia in pregnancy: clinico-pathogenetic approaches to the management of pregnancy]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolesney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2017; 66(5):56–63. <https://doi.org/10.17816/JOWD66556-63>

10. Shestopalov A.V., Arutyunyan A.V., Akuyeva M.M., Shestopalova M.A., Bushtyрева I.O. [Oxidative stress in pathogenesis of placentation]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolesney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2009; 58(1):193–100.

11. Zhao H., Wong R.J., Stevenson D.K. The impact of hypoxia in early pregnancy on placental cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(18):9675. <https://doi.org/10.3390/ijms22189675>

12. Colson A., Sonveaux P., Debie`ve F., Sferruzzi-Perri A.N. Adaptations of the human placenta to hypoxia: opportunities for interventions in fetal growth restriction. *Hum. Reprod. Update* 2021; 27(3):531–569. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa053>

13. Huang X., Lin Z., Zheng Z-M., Shi J.-L., Lu K.-Y., Wang J.-R., Li M.-Q., Shao J. A hypoxia – decidual macrophage regulatory axis in normal pregnancy and spontaneous miscarriage. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(17):9710. <https://doi.org/10.3390/ijms25179710>

14. Herrera E.A., Krause B., Ebensperger G., Reyes R.V., Casanello P., Parra-Cordero M., Llanos A.J. The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus. *Fron. Pharmacol.* 2014; 5:149. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00149>

15. Burlev V.A. [The role of endometrial blood vessels in the formation of the trophoblast and placenta]. *Problemy reproduktologii = Russian Journal of Human Reproduction* 2016; 22(6):8–17. <https://doi.org/10.17116/repro20162268-17>

16. Wakeland A.K., Soncin F., Moretto-Zita M., Chang Ch.-W., Horii M., Pizzo D., Nelson K.K., Laurent L.C., Parast M.M. Hypoxia directs human extravillous trophoblast differentiation in a hypoxia-inducible factor-dependent manner. *Am. J. Pathol.* 2017; 187(4):767–780. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.11.018>
17. Radzinsky V.E. [Obstetric Aggression]. Moscow: Status Praesens; 2011 (in Russian).
18. Milovanov A.P. [Cytotrophoblastic invasion is the most important mechanism of placentation and pregnancy progression]. *Arkhiv patologii = Archive of pathology* 2019; 81(4):5–10. <https://doi.org/10.17116/patol2019810415>
19. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T.D., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39(1): 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
20. Knuppel R.A., Hassan M.I., McDermott J.J., Tucker J.M., Morrison J.C. Oxidative stress and antioxidants: preterm birth and preterm infants. In: Morrison J.C., editor. *Preterm Birth - Mother and Child*. Rijeka (Croatia): InTech; 2012: 125–150. <https://doi.org/10.5772/38970>
21. Juan-Reyes S.S., Gómez-Oliván L.M., Islas-Flores H., Dublán-García O. Oxidative stress in pregnancy complicated by preeclampsia. *Arch. Biochem. Biophys.* 2020; 681:108255. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108255>
22. Tobała-Wróbel K., Pietryga M., Dydowicz P., Napierała M., Bążert J., Florek E. Association of oxidative stress on pregnancy. *Oxid. Med. Cell. Longev* 2020; 2020:6398520. <https://doi.org/10.1155/2020/6398520>
23. Ibrahim A., Khoo M.I., Ismail E.H.E., Hussain N.H.N., Zin A.A.M., Noordin L., Abdullah S., Mahdy Z.A., Lah N.A.Z.N. Oxidative stress biomarkers in pregnancy: a systematic review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2024; 22(1): 93. <https://doi.org/10.1186/s12958-024-01259-x>
24. Vladimirov Yu.A., Azizova O.A. [Free Radicals in Living Systems]. Moscow: VINITI; 1991 (in Russian).
25. Ajepe A.A., Okunade K.S., Sekumade A.I., Daramola E.S., Beke M.O., Ijase O., Olowoselu O.F., Afolabi B.B. Prevalence and foetomaternal effects of iron deficiency anaemia among pregnant women in Lagos, Nigeria. *PLoS One* 2020; 15(1):e0227965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227965>

Информация об авторах:

Стефания Викторовна Супрун, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6724-3654>; e-mail: evg-suprun@yandex.ru

Оксана Степановна Кудряшова, аспирант, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства. врач акушер-гинеколог; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6366-861X>; e-mail: Kelemen_84@mail.ru

Ольга Антоновна Лебедько, д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8855-7422>; e-mail: leoaf@mail.ru

Александра Викторовна Космачева, врач акушер-гинеколог, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Author information:

Stefania V. Suprun, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6724-3654>; e-mail: evg-suprun@yandex.ru

Oksana S. Kudryashova, Postgraduate student, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6366-861X>; e-mail: Kelemen_84@mail.ru

Olga A. Lebed'ko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Director of the Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8855-7422>; e-mail: leoaf@mail.ru

Alexandra V. Kosmacheva, MD, Obstetrician-gynecologist, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Поступила 15.04.2026
Принята к печати 27.05.2026

Received April 15, 2026
Accepted May 27, 2026

УДК 618.14:616-036]616.9:612.017.11

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-112-120

НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРВИКОВАГИНАЛЬНОГО СЕКРЕТА И СЫВОРОТКИ КРОВИ У ЖЕНЩИН С МОНО- И МИКСТ-ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

И.А.Андриевская, М.В.Корень

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), оказывает негативное влияние на иммунную систему женщины, тяжесть которого усугубляется нарушением микробиома и сопутствующими инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). **Цель.** Оценить уровни иммуноглобулинов (Ig) классов А, G и М в цервикальном секрете и сыворотке крови у женщин с моно- и микст-ВПЧ инфекцией в Амурской области. **Материалы и методы.** Проведено проспективное, сравнительное исследование 134 женщин репродуктивного возраста, включая 100 пациенток с подтвержденной ВПЧ-инфекцией, из которых у 38 выявлена моноинфекция, а у 62 – микст-инфицирование. В группу контроля вошли 34 женщины, не инфицированные ВПЧ. Выполнены комплексный анализ клинико-anamnestических данных, диагностика методом полимеразной цепной реакции (определение генотипа и вирусной нагрузки) и иммуноферментный анализ уровней антител классов А, G, М в крови и цервикальном секрете. **Результаты.** По данным проведенного исследования у женщин репродуктивного возраста преобладали 16-й (26%), 51-й (24%), 56-й (20%) и 18-й (18%) типы ВПЧ. У 31% женщин была выявлена ассоциация двух и более генотипов. Высокая вирусная нагрузка фиксировалась в 62% случаев. Сопутствующие ИППП (хламидиоз, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 2 типа) диагностировались у 25% женщин. Выраженный дисбиоз наблюдался у 26% женщин с ВПЧ инфекцией. В цервикальном секрете при моноинфекции уровень IgA был снижен в 1,4 раза, при микст-инфекции – в 1,7 раза ($p < 0,001$) относительно контроля; при сочетанной инфекции показатель в 1,3 раза был ниже, чем при моноинфекции ($p < 0,05$). Аналогично в сыворотке крови уровень IgA снижался в 1,6 и 1,7 раза соответственно ($p < 0,001$). Содержание IgG в секрете при моноинфекции было ниже в 1,6 раза, при микст-инфекции – в 1,7 раза; в сыворотке крови – в 1,8 и 2,0 раза соответственно ($p < 0,001$). Уровень IgM в группе с микст-инфекцией превышал показатели женщин с моноинфекцией в 1,7 раза ($p < 0,001$). **Заключение.** Установлено, что наличие ВПЧ инфекции, особенно в форме микст-инфекции, сопровождается выраженным снижением местного и системного гуморального иммунного ответа. Изменение уровня антител IgA, IgG и IgM коррелирует с характером инфицирования: при микст-инфекции создаются условия для длительной персистенции вируса.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, инфекции, передаваемые половым путем, местный и системный гуморальный иммунный ответ, иммуноглобулины.

SOME IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF CERVICOVAGINAL SECRETION AND BLOOD SERUM IN WOMEN WITH HPV MONO- AND MIXED INFECTIONS IN THE AMUR REGION

I.A.Andrievskaya, M.V.Koren'

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

Контактная информация

Мария Валерьевна Корень, аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: mmaria85@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Maria V. Koren, Postgraduate Student, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: mmaria85@yandex.ru

Для цитирования:

Андриевская И.А., Корень М.В. Некоторые иммунологические показатели цервикального секрета и сыворотки крови у женщин с моно- и микст-инфекцией, вызванной вирусом папилломы человека в Амурской области // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып. 100. С. 112–120. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-112-120

For citation:

Andrievskaya I.A., Koren' M.V. Some immunological parameters of cervicovaginal secretion and blood serum in women with HPV mono- and mixed infections in the Amur Region. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (100):112–120 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-112-120

SUMMARY. Introduction. Human papillomavirus (HPV) infection negatively affects the female immune system, with severity exacerbated by microbiome disruption and concomitant sexually transmitted infections (STIs). **Aim.** To assess the levels of immunoglobulins (Ig) A, G, and M in cervicovaginal secretion and blood serum in women with mono- and mixed HPV infection in Amur region. **Materials and methods.** A prospective comparative study included 134 women of reproductive age: 100 with confirmed HPV infection (38 with mono-infection and 62 with mixed infection) and 34 HPV-negative controls. Comprehensive analysis included clinical and anamnestic data, polymerase chain reaction-based HPV genotyping and viral load assessment, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for IgA, IgG, and IgM in both serum and cervicovaginal secretion. **Results.** The most prevalent HPV types were 16 (26%), 51 (24%), 56 (20%), and 18 (18%). Co-infection with two or more genotypes was detected in 31% of cases. High viral load was observed in 62% of HPV-positive women. Concomitant STIs (chlamydia, cytomegalovirus, herpes simplex virus type 2) were diagnosed in 25%, and significant dysbiosis was present in 26% of HPV-infected women. In cervicovaginal secretion, IgA levels were reduced 1.4-fold in mono-infection and 1.7-fold in mixed infection compared to controls ($p < 0.001$); in mixed infection, IgA was 1.3-fold lower than in mono-infection ($p < 0.05$). Similarly, serum IgA decreased 1.6-fold and 1.7-fold, respectively ($p < 0.001$). IgG in secretion was 1.6-fold lower in mono-infection and 1.7-fold lower in mixed infection; in serum, reductions were 1.8-fold and 2.0-fold, respectively ($p < 0.001$). IgM levels in the mixed infection group were 1.7-fold higher than in the mono-infection group ($p < 0.001$). **Conclusion.** HPV infection, particularly in mixed form, is associated with marked suppression of both local and systemic humoral immunity. Alterations in IgA, IgG, and IgM levels correlate with infection pattern: mixed infection creates conditions favorable for prolonged viral persistence.

Key words: human papillomavirus, sexually transmitted infections, local and systemic humoral immune response, immunoglobulins.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) на сегодняшний день остается одним из самых распространенных возбудителей инфекции, передающейся половым путем (ИППП). Согласно эпидемиологическим данным, вероятность инфицирования в течение жизни достигает 80%, при этом пик заболеваемости приходится на репродуктивный возраст – 18–30 лет [1–3]. Несмотря на то, что в большинстве случаев в течение 12–24 месяцев наблюдается спонтанная элиминация вируса, у части пациентов процесс переходит в персистирующую форму, что является критическим фактором риска развития неопластических процессов [4].

Ведущим механизмом, определяющим исход ВПЧ инфекции, выступает состояние иммунной системы, а именно функциональная активность факторов местной защиты слизистых оболочек половых органов [5]. При этом патоген обладает уникальным набором механизмов «ускользания» от иммунного надзора. Отсутствие фазы виремии и сохранение целостности кератиноцитов препятствуют адекватной экспрессии цитокинов и выработке антител к капсидным белкам L1 и L2, что замедляет формирование адаптивного ответа и создает условия для персистенции вируса в клетке [6–8].

Дополнительным фактором, осложняющим течение ВПЧ инфекции, выступает состояние вагинальной микрофлоры [9]. Дисбиотические нарушения и сопутствующие ИППП не только повреждают защитный слизистый барьер, но и провоцируют патологические воспалительные реакции, снижая уровень секреторного иммуноглобулина А (sIgA) [10, 11]. Подобные изменения местного иммунитета создают благоприятный фон для персистенции вируса.

Несмотря на установленную роль иммунных нарушений в патогенезе ВПЧ инфекции, многие аспекты взаимодействия вируса и хозяина остаются недостаточно изученными. В частности, в современной лите-

ратуре наблюдается дефицит данных о специфике иммунного ответа при одновременном инфицировании несколькими типами ВПЧ. Понимание этих механизмов необходимо для совершенствования стратегий прогнозирования и терапии заболевания.

Цель исследования: оценить уровни иммуноглобулинов классов А, G и M в цервиковагинальном секрете и сыворотке крови у женщин с моно- и микст-ВПЧ инфекцией в Амурской области.

Материалы и методы исследования

Было проведено проспективное сравнительное исследование 134 женщин репродуктивного возраста. Выборку составили 100 пациенток с подтвержденной ВПЧ-инфекцией (код по МКБ-10 – B97.7), из которых у 38 выявлена моноинфекция, а у 62 – микст-инфицирование. В группу контроля вошли 34 женщины с отрицательным результатом ВПЧ-теста. При формировании групп учитывалось наличие выявленной ДНК ВПЧ и других ИППП в биологическом материале (цервиковагинальный секрет), подтвержденных молекулярно-биологическим методом. Ретроспективно были проанализированы клинико-анамнестические данные (медицинские карты учетные формы № 025/у). Сбор материалов для анализа выполнялся на базе медицинского центра ООО «ГЛАВВРАЧ» (г. Благовещенск). Лабораторные исследования были выполнены в научных подразделениях ДНЦ ФПД. Исследование проводилось с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и требований клинической практики в РФ. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД (протокол № 147-д/3, 17.10.2023).

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 30 лет; наличие моноинфекции ВПЧ и ВПЧ в сочетании с другими ИППП; информированное согласие на

участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: тяжелые соматические или гинекологические патологии; эндокринные нарушения; ожирение; вакцинация против ВПЧ; отказ от участия в исследовании.

Материалом для лабораторного анализа служили образцы цервикального секрета и сыворотки периферической крови.

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

Концентрации общего IgA, общего IgG и общего IgM в образцах цервикального секрета и сыворотки крови определяли методом иммуноферментного

анализа (ИФА) с использованием набора реагентов ЗАО «Вектор Бест» (Россия), согласно инструкции производителя, на мультимодальном планшетном ридере CLARIOSTAR Plus (BMG Labtech, Германия).

Статистический анализ данных проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ IBM® SPSS® Statistics версии 23.0 (США). Оценку нормальности распределения количественных показателей осуществляли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели представлены как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) и в виде медианных значений (Me) и межквартильного размаха (Q1, Q3); категориальные признаки – как абсолютные значения (Абс.) и частоты (%). При парном сравнении количественных данных в независимых группах использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения частот использовался критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования был проведен анализ результатов генотипирования ВПЧ у обследованных женщин. Полученные данные демонстрируют хорошую сопоставимость с результатами ранее выполненного нами исследования [13], что указывает на стабильность выявленных закономерностей. Результаты представлены на рисунке. Так ВПЧ 16-го типа встречался у 26 женщин, 51-го типа – у 24, 56-го типа – у 20, 18-го типа – у 18. Генотип 68 был выявлен у 10 участниц исследования. На другие генотипы ВПЧ приходилось 2 случая. Ассоциация двух и более генотипов наблюдалась у 31 (31%) женщин. Среди обследованных моно-инфекция выявлялась у 32 (32%) женщин и микстинфекция – у 68 (68%).

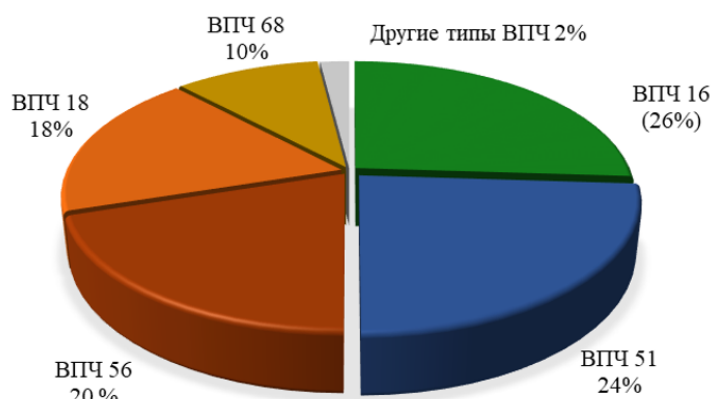


Рис. Частота выявления генотипов ВПЧ у обследованных женщин.

Дальнейший анализ показал, что 62 (62%) женщины с ВПЧ инфекцией имели высокий уровень вирусной нагрузки ($6,4 \pm 0,2$ копий на 10^5 клеток), 34 (34%) – умеренный ($3,1 \pm 0,1$ копий на 10^5 клеток) и 4 (4%) – низкий ($2,3 \pm 0,1$ копий на 10^5 клеток). При сравнении подгрупп с моно- и микст-инфекцией значи-

мых различий в уровне вирусных нагрузок не было выявлено ($\chi^2 = 2,33$, $p > 0,05$).

При исследовании вагинального микробиома были получены следующие результаты. У 36 (36%) женщин с ВПЧ инфекцией выявлялся абсолютный нормоценоз, у 30 (30%) – условный нормоценоз и у 34 (34%) – вы-

раженный дисбиоз. При этом абсолютный нормоценоз значительно чаще встречался у женщин с моноинфекцией (84,4 %), в то время как условный нормоценоз (38,2 %) и выраженный дисбиоз (48,5%) – у женщин с микст-инфекцией (табл. 1). Среди неинфицированных

ВПЧ женщин абсолютный нормоценоз определялся в 32 (94,1 %), а условный нормоценоз только в 2 (5,9 %) случаях. Случаев выраженного дисбиоза выявлено не было.

Таблица 1

Состояние вагинального микробиома у женщин с ВПЧ инфекцией

Состояние биоценоза	Моноинфекция		Микст-инфекция		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Абсолютный нормоценоз	27	84,4	9	13,2	84,18	p < 0,001
Условный нормоценоз	4	12,5	26	38,2	19,95	p < 0,001
Выраженный дисбиоз	1	3,1	33	48,5	39,09	p < 0,001

Примечание: p – значимость различий при сравнении подгрупп с моно- и микст-инфекцией.

Результаты свидетельствуют, что ВПЧ инфекция часто сочеталась с другими ИППП (табл. 2). Так *Chlamydia trachomatis* была выявлена у 10 (10%) женщин с ВПЧ инфекцией, цитомегаловирус – у 12 (12%), вирус простого герпеса 2 типа – у 2 (2%), *Trichomonas vaginalis* – у 1 (1%). В группе контроля не было зафиксировано ни одного случая вышеуказанных патогенных микроорганизмов. *Gardnerella vaginalis* выявлялась у 64 (64%) человек с ВПЧ инфекцией и *Candida spp.* – у 30 (30%). В группе контроля, соответственно, у двух (5,9%) и у одной (2,9%) женщины.

Характер изменений уровней основных классов иммуноглобулинов (А, G, М) в цервикагинальном секрете и в сыворотке крови представлен в таблицах 3 и 4. Было установлено, что наличие ВПЧ инфекции, особенно в форме микст-инфекции, сопровождается выраженным угнетением местного и системного гуморального иммунного ответа. В цервикагинальном секрете уровень IgA в группе женщин с моноинфекцией был снижен в 1,4 раза (p < 0,001), в группе с микст-инфекцией – в 1,7 раза (p < 0,001) по сравнению

с группой контроля. Сравнение подгрупп показало, что при моноинфекции содержание IgA было в 1,3 раза выше, чем при сочетании двух и более возбудителей (p < 0,05).

В сыворотке крови отмечались аналогичные изменения. В группе женщин с моноинфекцией уровень IgA снижался в 1,6 раза (p < 0,001), а в группе с микст-инфекцией – в 1,7 раза (p < 0,001) относительно группы контроля. Сравнение между группами показало более низкие значения IgA у женщин с микст-инфекцией, чем у женщин с моноинфекцией. Различия в показателях составили 1,1 раза (p < 0,05)

Содержание IgG в цервикагинальном секрете в группе женщин с моноинфекцией было снижено в 1,6 раза (p < 0,001), в группе с микст-инфекцией – в 1,7 раза (p < 0,001) относительно группы контроля. В сыворотке крови уровень данных антител снижался в 1,8 и 2,0 раза соответственно (p < 0,001 в обоих случаях). При этом статистически значимых различий между группами женщин с моно- или микст-инфекцией не было выявлено (p > 0,05).

Таблица 2

Структура микробиоты влагалища у обследованных женщин

Вид микроорганизмов	ВПЧ инфекция						Группа контроля	
	Абсолютный нормоценоз		Условный нормоценоз		Выраженный дисбиоз			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0	0	29	29	35	35	2	5,9
<i>Candida spp.</i>	5	5	14	16	16	10	1	2,9
<i>Ureaplasma spp.</i>	7	7	18	15	15	21	0	0
<i>Mycoplasma spp.</i>	0	0	0	0	2	2	0	0
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0	0	4	4	6	6	0	0
Вирус простого герпеса 2 типа	0	0	2	2	0	0	0	0
Цитомегаловирус	0	0	6	6	6	6	0	0

Таблица 3

Показатели гуморального иммунного ответа в цервикальном секрете у женщин с ВПЧ инфекцией

Показатели	Моноинфекция	Микст-инфекция	Группа контроля
IgA, мг/мл	2,56 [1,83; 2,56] $p_1 < 0,001$	2,02 [1,52; 2,46] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,05$	3,52 [3,26; 4,37]
IgG, мг/мл	9,53 [7,59; 10,73] $p_1 < 0,001$	9,68 [8,33; 10,62] $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$	15,82 [14,29; 16,75]
IgM, мг/мл	2,00 [1,28; 2,67] $p_1 > 0,05$	1,97 [1,14; 2,87] $p_1 > 0,05, p_2 > 0,05$	1,15 [0,90; 1,74]

Примечание: здесь и в таблице 4: p_1 – значимость различий при сравнении женщин с ВПЧ и группы контроля, p_2 – значимость различий при сравнении подгрупп с моно- и микст-инфекцией.

Таблица 4

Показатели гуморального иммунного ответа в сыворотке периферической крови у женщин с ВПЧ инфекцией

Показатели	Моноинфекция	Микст-инфекция	Группа контроля
IgA, мг/мл	2,56 [1,83; 3,24] $p_1 < 0,001$	2,37 [1,78; 3,18] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$	4,03 [3,92; 4,03]
IgG, мг/мл	11,39 [9,47; 12,87] $p_1 < 0,001$	10,29 [8,34; 13,35] $p_1 < 0,001, p_2 > 0,05$	20,15 [15,70; 21,15]
IgM, мг/мл	2,94 [2,29; 3,35] $p_1 > 0,05$	2,35 [1,69; 2,73] $p_1 > 0,05, p_2 < 0,001$	1,71 [1,37; 1,96]

В отличие от других классов иммуноглобулинов, концентрация IgM при ВПЧ инфекции имела значимые изменения только в сыворотке крови при сравнении подгрупп с моно- и микст инфекцией. Различия в показателях составили 1,7 раза ($p < 0,001$). При сравнении аналогичных параметров в сыворотке крови и цервикальном секрете с женщинами группы контроля различий не было выявлено ($p > 0,05$).

Результаты проведенного исследования демонстрируют взаимосвязь между характером инфицирования ВПЧ, состоянием вагинального микробиома и показателями гуморального иммунного ответа. Обнаруженное нами снижение уровней IgA и IgG как в сыворотке крови, так и цервикальном секрете, свидетельствует о формировании вторичного иммунодефицитного состояния на фоне ВПЧ инфекции.

Особого внимания заслуживает роль микст-инфекции. Наши данные и результаты других исследователей подтверждают, что сопутствующие урогенитальные инфекции, такие как *Gardnerella vaginalis* и *Ureaplasma urealyticum*, выступают кофакторами развития патологического процесса при ВПЧ инфекции [13, 14]. Согласно исследованию [15], *G. vaginalis* образует плотные биопленки на вагинальном эпителии и секретирует вагинолизин – фермент, инактивирующий sIgA в местном слизистом слое. Кроме того, *G. vaginalis* совместно с сопутствующими анаэробами (например, *Prevotella*) продуцирует синалидазу (SNA), которая разрушает защитные муцины и вызывает лизис и десква-

мацию эпителиальных клеток. Отдельного внимания заслуживает хламидийная инфекция, которая, согласно литературным данным, повышает риск заражения ВПЧ [16]. Результаты нашего исследования, где ВПЧ чаще выявлялась в сочетании с другими ИППП, подтверждают эту взаимосвязь. У женщин с микст-инфекцией отмечались выраженные нарушения вагинального микробиома со сдвигом в сторону анаэробного дисбиоза, тогда как при моноинфекции преобладал абсолютный нормоценоз.

В литературе показано, что микст-ВПЧ инфекция сопровождается выраженным нарушением гуморального звена иммунитета, которое проявляется в снижении уровней IgA и IgG и увеличении уровня IgM [17]. Данные особенности сочетанной вирусной и бактериальной инфекции, по мнению авторов, связаны с бактериальной стимулирующей функцией В-лимфоцитов. В другом источнике показана связь ВПЧ инфекции со снижением уровня sIgA в цервикальном секрете, а в сыворотке крови отмечено снижение IgA и IgG [18]. Но наряду с этим, по данным других авторов, количество IgA и IgG в цервикальном секрете выше, чем в сыворотке крови [19, 20]. Нарушение системы местного иммунитета может объяснять частоту рецидивов папилломавирусных поражений шейки матки.

Основная функция sIgA состоит в обеспечении местной иммунной защиты, в том числе слизистой влагалища и шейки матки. Низкий уровень IgA создает возможность для персистенции и реинфицирования

ВПЧ [22]. Это подчёркивает важную роль сохранности местного иммунитета в профилактике инфицирования и прогрессирования ВПЧ инфекции. В работе О.П. Логиновой и соавторов показано, что у женщин с ВПЧ инфекцией и дисплазией шейки матки был значительно снижен уровень секреторного IgA в цервикальном секрете по сравнению с неинфицированными женщинами [21]. По данным Д.М. Семёнова снижение секреции IgA слизистой оболочкой влагалища создаёт условия для персистенции и реинфицирования ВПЧ, поддерживающие неопластическую трансформацию цервикального эпителия [22]. Результаты нашего исследования также свидетельствуют о нарушении местного и системного иммунного ответа. Было отмечено снижение содержания IgA в цервикальном секрете и в сыворотке крови у женщин с ВПЧ инфекцией по сравнению с неинфицированными женщинами. При этом более выраженные изменения наблюдались у женщин с микст-инфекцией.

Антитела класса М относятся к «ранним» и продуцируются плазматическими клетками при инфицировании вирусами. Иммуноглобулины обладают высокой авидностью, активируют комплемент по классическому пути и защищают организм от патогенов, привлекая иммунные клетки в места расположения антигена или в очаг инфекции [23]. В исследовании Д.М. Семёнова содержание IgM в сыворотке крови у женщин с ВПЧ инфекцией и патологией шейки матки статистически значимо превышало показатели женщин группы контроля [22]. Установленный факт преимущественного синтеза IgM при ВПЧ инфекции может служить косвенным доказательством нарушения регуляторной функции Т-хелперов, ответственных за переключение синтеза антител с класса М на класс G [22]. По нашим данным, значимые различия в уровне IgM были выявлены только в сыворотке крови у женщин с микст-инфекцией. Возможно, что повышение этого иммуноглобулина может быть связано с сопутствующим воспалением на фоне дисбиоза влагалища.

Иммуноглобулин G – наиболее многочисленный класс иммуноглобулинов, характеризующийся высокой специфичностью. Он играет ключевую роль в иммунном ответе, регулируя активность других защитных механизмов, и обеспечивает защиту от инфекционных агентов за счёт активации системы комплемента и усиления фагоцитоза [23]. Согласно исследованиям Д.М. Семёнова, уровень IgG у женщин с ВПЧ инфекцией и патологией шейки матки был ниже

контрольных показателей [22]. В рамках нашего исследования также было выявлено значительное снижение концентрации IgG в цервикальном секрете и в сыворотке крови у женщин с ВПЧ инфекцией. Такое снижение, вероятно, обусловлено нарушением процессов синтеза IgG и может выступать ранним маркером развития иммунодефицитного состояния. Это может быть связано с нарушением регуляции синтеза антител на фоне дисфункции Т-лимфоцитов-хелперов [22].

Заключение

Наше исследование подтвердило высокую распространенность высокоонкогенных типов ВПЧ среди женщин репродуктивного возраста в Амурской области, часто протекающих на фоне выраженного анаэробного дисбиоза и сопутствующих ИППП. Ключевым результатом работы стало установление факта значительных изменений в гуморальном звене иммунитета, которые выражались в снижении содержания IgA и IgG как в цервикальном секрете, так и в сыворотке крови, что может свидетельствовать об ослаблении системных и локальных защитных механизмов. Наиболее выраженное снижение уровня IgA и IgG было ассоциировано с микст-инфекцией, тогда как повышение IgM – с моноинфекцией. Вероятно, что исходное изменение иммунореактивности является предрасполагающим фактором для хронической персистенции ВПЧ.

Несмотря на ограниченную выборку, полученные данные подчеркивают патогенетическую связь между нарушениями микробиома и выраженностью нарушений системного и местного гуморального иммунного ответа. Результаты обосновывают необходимость дальнейших исследований и внедрения комплексных схем терапии, направленных на коррекцию, как вагинальной микрофлоры, так и гуморального иммунного статуса у женщин с ВПЧ инфекцией.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 126031018627-7)

Funding Sources

The study was carried out under the State Assignment (No. 126031018627-7)

ЛИТЕРАТУРА

1. Роговская С.И., Михеева И.В., Шипулина О.Ю., Минкина Г.Н., Подзолкова Н.М., Радзинский В.Е., Шипулин Г.А. Распространенность папилломавирусной инфекции в России // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. №1(62). С.25–33. EDN: ОРХХVJ.
2. Шахтактинская Ф.Ч., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Новикова Д.А., Ткаченко Н.Е. Вирус папилломы человека. Профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний // Педиатрическая фармакология. 2015. Т.12, №1. С.74–78. <https://doi.org/10.15690/pf.v12i1.1250>

3. Plotzker R.E., Vaidya A., Pokharel U., Stier E.A. Sexually transmitted human papillomavirus: update in epidemiology, prevention, and management // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2023. Vol.37, №2. P.289–310. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2023.02.008>
4. Isagulians M., Krasnyak S., Smirnova O., Colonna V., Apolikhin O., Buonaguro F.M. Genetic instability and anti-HPV immune response as drivers of infertility associated with HPV infection // *Infect. Agent. Cancer.* 2021. Vol.16, №1. Article number:29. <https://doi.org/10.1186/s13027-021-00368-1>
5. Летяева О.И., Абрамовских О.С., Гизингер О.А. Оппортунистические инфекции гениталий и папилломавирусная инфекция: новые возможности иммуномодулирующей терапии // *Акушерство и гинекология.* 2011. №6. С.108–112. EDN: PFTUYL.
6. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения // *Гинекология.* 2018. Т.20, №3. С.5–11. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.3.5-11
7. Махорина Т.В., Боева К.Э., Малышкина Г.В., Семенов А.В. Механизмы ускользания вируса папилломы человека от иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных // *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация.* 2023. Т.3, №2(8). С.46–59. <https://doi.org/10.14489/lcmp.2023.02.pp.046-059>
8. Гизингер О.А., Радзинский В.Е. Вирус папилломы человека: патогенез и коррекция иммунных нарушений // *Гинекология.* 2021. Т.20, №6. С.80–86. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-80-86>
9. Бебнева, Т.Н., Дикке Г.Б. Рецидивирующие нарушения биоценоза влагалища, ассоциированные с бактериальным вагинозом, у беременных женщин с ВПЧ-инфекцией // *Акушерство и гинекология.* 2018. №9. С.55–60. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.55-60>
10. Liu Y., Li T., Guo R., Chen T., Wang S., Wu D., Li J., Liu Z., Zhao Y., Yin J., Qin J., Sun L., Chen W. The vaginal microbiota among the different status of human papillomavirus infection and bacterial vaginosis // *J. Med. Virol.* 2023. Vol.95, №3. Article number:e28595. <https://doi.org/10.1002/jmv.28595>
11. Yang Z., Zhang Y., Stubbe-Espejel A., Zhao Y., Liu M., Li J., Zhao Y., Tong G., Liu N., Qi L., Hutchins A., Lin S., Li Y. Vaginal microbiota and personal risk factors associated with HPV status conversion – a new approach to reduce the risk of cervical cancer? // *PLoS One.* 2022. Vol.17, №8. Article number:e0270521. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0270521>
12. Микробиота влагалища: возможности коррекции дисбиотических состояний: учебное пособие / под ред. профессора Е.С. Ворошиловой. Екатеринбург: УГМУ, 2022. 160 с. ISBN: 978-5-6042381-2-7.
13. Андриевская И.А., Корень М.В. Анализ распространенности инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, среди женщин репродуктивного возраста в Амурской области и ее влияние на течение и исход беременности // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2025. Вып.96. С.76–86. <https://doi.org/36604/1998-5029-2025-96-76-86>
14. Borgogna J.C., Shardell M.D., Santori E.K., Nelson T.M., Rath J.M., Glover E.D., Ravel J., Gravitt P.E., Yeoman C.J., Brotman R.M. The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis // *BJOG.* 2020. Vol.127, №2. P.182–192. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15981>
15. Малова И.О., Афанасьева И.Г. Современные представления о микробиоме влагалища и его значении в патогенезе бактериального вагиноза // *Фарматека.* 2023. Т.30, №8. С.27–34. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.8.27-34>
16. Дубровина С.О. Роль хламидий в этиологии воспалительных заболеваний органов малого таза // *Акушерство и гинекология.* 2017. №2. С. 119–124. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.2.119-24>
17. Савченко А.А., Цхай В.Б., Круглова Д.Ю., Борисов А.Г. Иммунологические показатели при моноинфекции вирусом папилломы человека и сочетанной папилломавирусной и урогенитальной инфекции // *Инфекция и иммунитет.* 2014. Т.4, №3. С.241–248. EDN: STBORF.
18. Мелехова Н.Ю. Вирусные инфекции и патология репродукции. М.: МИА, 2008. 51 с.
19. Леваков С.А., Кедрова А.Г., Ванке Н.С., Саркисова А.А., Кожурина К.А. Иммуноterapia в комплексном лечении фоновой и предраковой патологии шейки матки // *Клиническая практика.* 2010. №1(1). С.42–45. EDN: TCUMXN.
20. Сенчук А.Я., Михальский П.А., Рогачева В.П. Показатели местного гуморального иммунитета до и после лечения воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища препаратом тержинан // *Практикующий врач сегодня.* 2004. №3 С.40–42.
21. Логинова О.П., Шевченко Н.И., Медведева Ж.Н., Коротаева Л.Е., Конакова Д.И. Результаты определения секреторного иммуноглобулина А в цервиковагинальном секрете // *Современные аспекты здоровьесбережения: сборник материалов юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию медико-профилактического факультета УО «БГМУ».* Минск: БГМУ, 2024. С.476–480. EDN: EMIOUC.
22. Семенов Д.М. Иммунологические изменения у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2016. №2. С.67–73. <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.67>

23. Одинцов Ю.Н., Перельмутер В.М. Биологические функции комплемента // Бюллетень сибирской медицины. 2007. Т.6, №2. С.72–82. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2007-2-72-82>

REFERENCES

1. Rogovskaya S.I., Mikheyeva I.V., Shipulina O.Yu., Minkina G.N., Podzolkova N.M., Radzinskiy V.E., Shipulin G.A. [Prevalence of human papillomavirus infection in Russia (review)]. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention* 2012; 1-6:25–33 (in Russian).
2. Shakhtakhtinskaya F.C., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Novikova D.A., Tkachenko N.E. [Human papilloma virus. Prevention of HPV-associated diseases]. *Pediatriceskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2015; 12(1):74–78 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/pf.v12i1.1250>
3. Plotzker R.E., Vaidya A., Pokharel U., Stier E.A. Sexually transmitted human papillomavirus: update in epidemiology, prevention, and management. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2023; 37(2): 289–310. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2023.02.008>
4. Isagulians M., Krasnyak S., Smirnova O., Colonna V., Apolikhin O., Buonaguro F.M. Genetic instability and anti-HPV immune response as drivers of infertility associated with HPV infection. *Infect. Agent. Cancer* 2021; 16(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13027-021-00368-1>
5. Letyayeva O.I., Abramovskikh O.S., Gizinger O.A. [Opportunistic genital infections and papillomavirus infections: new possibilities of immunomodulatory therapy]. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2011; 6:108–112 (in Russian).
6. Tixomirov A.L., Sarsaniya S.I., Filatova G.A. [Human papilloma virus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management]. *Ginekologiya = Gynecology* 2018; 20(3):5–11 (in Russian). https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.3.5-11
7. Makhorina T.V., Boyeva K.E., Malyshkina G.V., Semenov A.V. [Mechanisms of evacuation of the human papilloma virus from the immune response in HIV-infected people]. *Laboratornaya i klinicheskaya meditsina. Farmatsiya = Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy* 2023; 3(2):46–59 (in Russian). <https://doi.org/10.14489/lcmp.2023.02.pp.046-059>
8. Gizinger O.A., Radzinskiy V.E. [Human papillomavirus: pathogenesis and correction of immune disorders]. *Ginekologiya = Gynecology* 2021; 20(6):80–86 (in Russian). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-80-86>
9. Bebnava, T.N., Dikke G.B. [Recurrent vaginal biocenotic disorders associated with bacterial vaginosis in pregnant women with HPV infection]. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2018; 9:55–60 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.55-60>
10. Liu Y., Li T., Guo R., Chen T., Wang S., Wu D., Li J., Liu Z., Zhao Y., Yin J., Qin J., Sun L., Chen W. The vaginal microbiota among the different status of human papillomavirus infection and bacterial vaginosis. *J. Med. Virol.* 2023; 95(3):e28595. <https://doi.org/10.1002/jmv.28595>
11. Yang Z., Zhang Y., Stubbe-Espejel A., Zhao Y., Liu M., Li J., Zhao Y., Tong G., Liu N., Qi L., Hutchins A., Lin S., Li Y. Vaginal microbiota and personal risk factors associated with HPV status conversion – a new approach to reduce the risk of cervical cancer? // *PLoS One.* 2022. Vol.17, №8. Article number:e0270521. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0270521>
12. Voroshilina E.S., editor. [Vaginal microbiota: possibilities for correcting dysbiotic conditions]. Ekaterinburg: Ural'skiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2022 (in Russian). ISBN: 978-5-6042381-2-7.
13. Andrievskaya I.A., Koren' M.V. [Analysis of the prevalence of human papillomavirus infection among women of reproductive age in the Amur Region and its impact on the course and outcome of pregnancy]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; 96:76–86 (in Russian) <https://doi.org/36604/1998-5029-2025-96-76-86>
14. Borgogna J.C., Shardell M.D., Santori E.K., Nelson T.M., Rath J.M., Glover E.D., Ravel J., Gravitt P. E., Yeoman C.J., Brotman R.M. The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis. *BJOG* 2020; 127(2):182–192. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15981>
15. Malova I.O., Afanas'yeva I.G. [Modern concepts of the vaginal microbiome and its significance in the pathogenesis of bacterial vaginosis]. *Farmateka* 2023; 30(8):27–34 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2023.8.27-34>
16. Dubrovina S.O. [Role of chlamydia in the etiology of small pelvic inflammatory diseases]. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2017; 2:119–124 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2017.2.119-24>
17. Savchenko A.A., Tskhay V.B., Kruglova D.Yu., Borisov A.G. [Immunological parameters in patients with mono-infection by human papillomavirus and in patients co-infected by papillomavirus and urogenital pathogens]. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity* 2014; 4(3):241–248 (in Russian).
18. Melekhova N.Yu. [Viral infections and reproductive pathology]. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2008 (in Russian).
19. Levakov S.A., Kedrova A.G., Vanke N.S., Sarkisova A.A., Kozhurina K.A. [Immunotherapy in the complex treat-

ment of background and precancerous cervical pathology]. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice* 2010; 1(1):42–45 (in Russian).

20. Senchuk A.Ya., Mikhal'skiy P.A., Rogacheva V.P. [Indicators of local humoral immunity before and after treatment of inflammatory diseases of the cervix and vagina with terzhinan]. *Praktikuyushchiy vrach segodnya* 2004; 3:40–42 (in Russian).

21. Loginova O.P., Shevchenko N.I., Medvedeva Zh.N., Korotayeva L.E., Konakova D.I. [Results of determination of secretory immunoglobulin A in the cervicovaginal secretion. In: Modern aspects of health saving: a collection of materials from the anniversary scientific and practical conference with international participation dedicated to the 60th anniversary of the Medical and Preventive Faculty of the Educational Institution «BSMU»]. Minsk: Belorusskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2024 (in Russian).

22. Semenov D. M. [Immunological changes in women infected with human papillomavirus]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, allergology, infectology* 2016; 2:67–73 (in Russian). <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.67>

23. Odintsov Yu.N., Perel'muter V.M. [Biological functions of complement]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2007; 6(2):72–82 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2007-2-72-82>

Информация об авторах:

Author information:

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

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

Мария Валерьевна Корень, аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: mmaria85@yandex.ru

Maria V. Koren, Postgraduate Student, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: mmaria85@yandex.ru

Поступила 23.04.2026
Принята к печати 27.05.2026

Received April 23, 2026
Accepted May 27, 2026

УДК 577.21:575.113.1(616-053.31:612.017.1):618.3-06

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-121-128

ВЛИЯНИЕ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА НА ГУМОРАЛЬНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В КРОВИ ПУПОВИНЫ НОВОРОЖДЕННЫХ

О.О.Некрасова, Д.А.Гассан

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Становление иммунной системы плода и новорожденного является сложным многофакторным процессом, в котором одну из ключевых ролей играет наследственность. **Цель.** Изучить влияние однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов врожденного иммунитета и воспалительного ответа на гуморальные и клеточные показатели пуповинной крови новорожденных. **Материалы и методы.** Материалом для исследования являлась венозная кровь из пуповины 80 детей, рожденных на сроке гестации 38-40 недель. Концентрацию общих иммуноглобулинов (Ig) G, M и A определяли в плазме пуповинной крови иммуноферментным анализом. Субпопуляционный состав лимфоцитов оценивали методом проточной цитометрии. Анализ ОНП целевых генов проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом плавления высокого разрешения (HRM) или асимметричной ПЦР с флуоресцентными зондами (LATE-PCR). **Результаты.** Носительство аллеля G ОНП rs2069837 *IL6* ассоциировалось с более низкой концентрацией общего IgG ($\beta = -1,81$, $p = 0,03$). Минорный аллель G rs4986790 *TLR4* был связан с повышенным уровнем общего IgM в пуповинной крови ($\beta = 0,36$, $p = 0,04$). Аллель C ОНП rs3024498 *IL10* – с увеличением доли общих Т-лимфоцитов ($p = 0,006$) и Т-хелперов ($p = 0,04$) при уменьшении содержания NK-клеток ($p = 0,02$) в пуповинной крови новорожденных. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о возможном вкладе некоторых ОНП генов *IL6*, *TLR4* и *IL10* в изменение гуморальных и клеточных показателей пуповинной крови новорожденных, что обосновывает необходимость дальнейших исследований, направленных на подтверждение выявленных ассоциаций и разработку прогностических моделей оценки иммунного статуса детей из групп риска.

Ключевые слова: новорожденные, однонуклеотидный полиморфизм, иммунитет.

INFLUENCE OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF INNATE IMMUNITY AND INFLAMMATORY RESPONSE GENES ON HUMORAL AND CELLULAR IMMUNE PARAMETERS IN UMBILICAL CORD BLOOD OF NEWBORNS

O.O.Nekrasova, D.A.Gassan

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

SUMMARY. Introduction. The development of the immune system of the fetus and newborn is a complex, multifactorial process in which heredity plays a key role. **Aim.** To study the influence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes of innate immunity and inflammatory response on humoral and cellular parameters of umbilical cord blood of newborns. **Materials and methods.** The study sample consisted of venous umbilical cord blood from 80 infants born at 38-40 weeks of gestation. Total immunoglobulin (Ig) G, M, and A concentrations in plasma were determined using enzyme-linked immunosorbent assay. Lymphocyte subpopulation composition was assessed using flow cytometry. **SNP**

Контактная информация

Олеся Олеговна Некрасова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Olesya O. Nekrasova, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Для цитирования:

Некрасова О.О., Гассан Д.А. Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов врожденного иммунитета и воспалительного ответа на гуморальные и клеточные показатели в крови пуповины новорожденных // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып. 100. С.121–128. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-121-128

For citation:

Nekrasova O.O., Gassan D.A. Influence of single nucleotide polymorphisms of innate immunity and inflammatory response genes on humoral and cellular immune parameters in umbilical cord blood of newborns. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (100):121–128 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-121-128

analysis of target genes was determined using polymerase chain reaction (PCR) with high-resolution melting (HRM) analysis or linear-after-the-exponential PCR (LATE-PCR) with fluorescent probes. Results. Carriage of the G allele of *IL6* rs2069837 SNP is associated with a lower concentration of total IgG ($\beta = -1.81$, $p = 0.03$). The minor G allele of *TLR4* rs4986790 is associated with an increased level of total IgM in cord blood ($\beta = 0.36$, $p = 0.04$). The C allele of *IL10* rs3024498 SNP is associated with an increase in the proportion of total T-lymphocytes ($p = 0.006$) and T-helpers ($p = 0.04$) along with a decreased content of NK cells ($p = 0.02$) in the umbilical cord blood of newborns. Conclusions. The obtained data indicate the possible contribution of some SNPs of the *IL6*, *TLR4* and *IL10* genes to changes in humoral and cellular parameters of the umbilical cord blood of newborns, which justifies the need for further research aimed at confirming the identified associations and developing prognostic models for assessing the immune status of children at risk.

Key words: newborns, single nucleotide polymorphism, immunity.

Формирование иммунной системы плода и новорожденного является сложным многофакторным процессом, в котором ключевую роль играет трансплацентарный перенос материнских антител, в первую очередь иммуноглобулина (Ig) G [1, 2]. Этот пассивный механизм защиты критически важен для адаптации ребенка к внеутробным условиям и определяет его устойчивость к инфекционным агентам на протяжении первых месяцев жизни. Помимо гуморального звена, значимым для противоинфекционной защиты является клеточный иммунитет, представленный популяциями Т-, В-лимфоцитов и естественных киллеров (NK-клеток). Субпопуляционный состав лимфоцитов пуповинной крови служит важным маркером зрелости иммунной системы новорожденного и может быть подвержен влиянию внутриутробных инфекций [3, 4].

Известно, что адаптивный и врожденный иммунный ответ являются генетически детерминированными. Важную роль в регуляции иммунного ответа играют паттерн-распознающие рецепторы (в частности, Толл-подобные рецепторы (TLR) 1, TLR4) [5], эффекторные молекулы – маннозосвязывающий лектин 2 (MBL2) и Е3-убиквитинлигаза Pellino-1 (PELI1) [6–8], а также про- и противовоспалительные цитокины (интерлейкин (IL) 1 β , IL6, IL10, фактор некроза опухоли (TNF) α , интерферон гамма (IFN γ)) [9]. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в генах, кодирующих указанные белки, способны модифицировать их функциональную активность, влияя на уровень экспрессии и аффинность к лигандам, тем самым меняя силу и направленность иммунного ответа [10–12].

Несмотря на активное изучение генетических полиморфизмов при патологии беременности, комплексных исследований, оценивающих эффект генотипов новорожденных в контексте влияния гуморального иммунитета (уровень IgG, IgM, IgA) и клеточного состава крови крайне мало. Остается невыясненным, какие генетические детерминанты определяют иммунный фенотип доношенных детей, и как носительство минорных аллелей генов цитокинов и рецепторов врожденного иммунитета влияет на показатели иммунного статуса пуповинной крови. Выявление ассоциаций между ОНП генов *TLR1*, *TLR4*, *MBL2*, *PELI1*, *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TNF*, *IFNG* и лабораторными маркерами иммунитета позволит приблизиться к пониманию меха-

низмов, предрасполагающих к нарушению адаптационного потенциала новорожденных.

Цель настоящего исследования – изучить влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов врожденного иммунитета и воспалительного ответа на гуморальные и клеточные показатели пуповинной крови новорожденных.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 80 доношенных новорожденных, родившихся на сроке гестации 38–40 недель, включая 44 (55%) ребенка женского и 36 (45%) мужского пола. Набор материала осуществлялся в период с 2024 г. по 2025 г. на базе родильного отделения Амурского областного перинатального центра ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (г. Благовещенск). Исследование проводилось с учетом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками 2013 и 2024 гг. и правил клинической практики в РФ. Работа была одобрена комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД, протокол №147-ФТ от 17.10.2023. Все матери обследуемых новорожденных были проинформированы о целях исследования. Получено письменное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: новорожденные от матерей с одноплодной спонтанной беременностью, возраст матери от 18 до 35 лет, информированное согласие на исследование. Критерии исключения: возраст матери младше 18 лет; многоплодная беременность; беременность, наступившая в результате экстракорпорального оплодотворения; наличие у матери обострений хронических неинфекционных заболеваний; хронических неспецифических и специфических заболеваний легких; онкологических заболеваний; иммунодефицитных состояний; инфекций, передающихся половым путем; отказ от исследования.

Медиана массы тела детей при рождении среди всей исследованной выборки составила – 3485 [3147; 3852] г, длины тела – 53 [51; 54] см.

Материал исследования: кровь из вены пуповины сразу после рождения в количестве 2 мл, собранная в вакуумные пробирки, содержащие этилендиаминтет-

рауксусную кислоту (ЭДТА) (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай). Из забранной цельной крови 300 мкл аликвотировали в 1,5 мл пробирки типа Eppendorf и замораживали при -20°C до момента выделения ДНК, 50 мкл цельной крови отбирали для анализа на проточном цитометре, а оставшуюся центрифугировали для получения плазмы (15 минут, 1000 g). Образцы плазмы также собирали в 0,2 мл пробирки, замораживали и хранили при -70°C до проведения анализов.

С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию общих IgG, IgM, IgA в образцах плазмы пуповинной крови после оттаивания наборами реагентов «Общий IgG-ИФА», «Общий IgM-ИФА» и «Общий IgA-ИФА» (ХЕМА, Россия).

Методом проточной цитометрии оценивали субпопуляционный состав лимфоцитов пуповинной крови новорожденных. Для этого образец крови в объеме 50 мкл окрашивали антителами, меченными флуорохромами (Elabscience, КНР) согласно инструкции производителя по следующей схеме: CD8a (Efluor 780), CD56 (PE), CD16 (PE), CD19 (APC), CD3 (FITC), CD45 (PerCPy5.5), CD4 (PECy7), затем вортексировали и инкубировали в течение 15 минут при 4°C . По истечении времени инкубации к образцу добавляли 200 мкл 1X лизирующего буфера (Elabscience, КНР) и инкубировали еще 10 минут при 4°C . Затем анализировали окрашенные клетки на проточном цитометре SinoCyte (BioSino, КНР). Тактика гейтирования включала в себя следующие этапы: выделяли общий пул лимфоцитов, затем разделяли на CD3⁻ и CD3⁺. Из CD3⁺ выделяли Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺) и цитотоксические Т-лимфоциты (CD3⁺CD8⁺). CD3⁻ делили на В-лимфоциты (CD3⁻CD19⁺) и NK-естественные киллеры (CD3⁻CD16⁺CD56⁺).

Для анализа ОНП генов иммунной системы (*TLR1*, *TLR4*, *MBL2*, *PEL11*) и воспалительного ответа (*IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TNF*, *IFNG*) использовали ДНК, выделенную согласно протоколу производителя для набора «ДНК-Экстран-1» («Синтол», Россия) из лейкоцитов пуповинной крови новорожденных детей. Полученный раствор ДНК хранили при -20°C до момента использования.

Аmplификацию проводили на аппарате CFX96 Touch (Bio-Rad, США) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом плавления высокого разрешения (HRM) или асимметричной ПЦР с флуоресцентными зондами (LATE-PCR). Смесь ПЦР для HRM-анализа ОНП включала: ДНК-матрицу – 100 нг, 1x ПЦР-буфер с EvaGreen, MgCl_2 – 2,5 mM, dNTP – 0,25 mM, праймеры – по 0,2 мкМ прямого и обратного, Hot Start Taq-полимеразу, ингибированную антителами – 1 ЕД, воду – до 10 мкл («Синтол», Россия). Смесь для LATE-PCR состояла из тех же компонентов, но имела следующие особенности: лимитирующий праймер – 0,02 мкМ, избыточный праймер – 0,5 мкМ, зонд – 0,5 мкМ. Программа амплификации для HRM-анализа

включала предварительную денатурацию (1 цикл при 96°C в течение 1,5 мин) и 40 циклов, состоящих из денатурации при 96°C в течение 5 сек, отжиг/элонгация $Ta^{\circ}\text{C}$ (температура, специфическая для каждого ОНП)/12 сек; 1 цикл – финальная элонгация $72^{\circ}\text{C}/1$ мин; скорость нагревания и охлаждения $3^{\circ}\text{C}/\text{сек}$; и режим плавления: 1 цикл – предварительная денатурация $96^{\circ}\text{C}/1$ мин; 1 цикл – предварительная гибридизация $70^{\circ}\text{C}/1$ мин; нагрев от 70 до 95°C с шагом $0,2^{\circ}\text{C}$ каждые 5 сек. LATE-ПЦР также включала в себя два режима: амплификации: 1 цикл – предварительная денатурация $96^{\circ}\text{C}/1,5$ мин; 25 циклов – денатурация $96^{\circ}\text{C}/2$ сек, отжиг/элонгация $Ta1$ (температура отжига лимитирующего праймера) $^{\circ}\text{C}/15$ сек; 45 циклов – денатурация $96^{\circ}\text{C}/2$ сек, отжиг/элонгация $Ta2$ (температура отжига избыточного праймера) $^{\circ}\text{C}/15$ сек; 1 цикл – финальная элонгация $72^{\circ}\text{C}/1$ мин; скорость нагревания и охлаждения 3°C в сек; и режим плавления: 1 цикл – предварительная денатурация $96^{\circ}\text{C}/1$ мин; 1 цикл – предварительная гибридизация $40^{\circ}\text{C}/1$ мин; нагрев от 40 до 70°C с шагом 1°C каждые 10 секунд. Детекция генотипов была произведена путем анализа графиков, отражающих зависимость первой отрицательной производной интенсивности флуоресценции от температуры ($-dF/dT$). Для интерпретации результатов HRM-анализа использовали программное обеспечение Precision Melt Analysis (Bio-Rad, США). Более подробная информация о методе генотипирования представлена в ранее опубликованной нами работе [13]. Полученные в результате исследования данные о частотах генотипов были проверены на соответствие с популяционными данными в открытых источниках, а также на предмет соответствия равновесию Харди-Вайнберга с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Statistica (версия 12.0, США). Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что распределение рассматриваемых параметров было отличным от нормального, для сравнения двух независимых групп по количественным показателям использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, а также метод линейного регрессионного анализа (β) и корреляционный анализ Спирмена (ρ). Значения переменных при распределении, отличном от нормального, представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25-й; 75-й процентиля]. Категориальные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот наблюдений (n, %). Анализ различий между качественными признаками производили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия и статистические взаимосвязи считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для установления генетических детерминант иммунного фенотипа доношенных новорожденных были

определены генотипы 20 ОНП генов врожденного иммунитета и воспалительного ответа в 80 образцах пуповинной крови: *TLR1* (rs5743551, rs5743618, rs3923647, rs5743610), *TLR4* (rs4986790, rs1927914, rs7037117), *MBL2* (rs11003125, rs7096206, rs1800450), *PEL11* (rs10496105), *IL1B* (rs1143627), *IL6* (rs1800795, rs2069837), *IL10* (rs1800896, rs3024498, rs1554286), *TNF* (rs1800610), *IFNG* (rs2069718, rs1861493). Практически все частоты аллельных вариантов исследованных ОНП соответствовали ожидаемым и находились в равновесии Харди-Вайнберга, за исключением rs7096206 *MBL2* ($p = 0,01$), что, вероятнее всего, связано с малым размером выборки.

При сравнительном анализе уровней иммуноглобулинов в плазме пуповинной крови новорожденных была выявлена статистически значимая взаимосвязь между содержанием общего IgG и ОНП rs2069837 гена *IL6*. У носителей генотипа AA уровень IgG был достоверно выше (20,78 [19,36; 22,9] г/л), чем у носителей генотипа AG (19,18 [18,2; 20,19] г/л, $p = 0,03$). Генотип GG не был обнаружен в выборке ввиду редкой встречаемости в европейской популяции. Эта ассоциация подтверждается результатами регрессионного анализа: в аддитивной модели линейной регрессии аллель G был ассоциирован со снижением общего IgG ($\beta = -1,81$, $p = 0,03$).

Биологическая правдоподобность найденной ассоциации генотипа rs2069837 *IL6* и уровня IgG опирается на роль IL6 в поддержке иммунного ответа: IL6 усиливает Т-клеточные программы помощи В-клеткам и способствует продукции антител опосредованно через индукцию IL-21 у CD4⁺ Т-клеток, что важно для дифференцировки антителопродуцирующих клеток [14]. Кроме того, IL6 функционально связан с регуляцией программ иммунной защиты со стороны слизистых оболочек организма и индукции синтеза и секреции IgA в кооперации с другими сигналами [15]. Одновременно следует учитывать, что основной вклад в содержание IgG пуповинной крови вносит трансплацентарный перенос материнских IgG, реализуемый преимущественно через FcRn-зависимый транспорт. Следовательно, ассоциация rs2069837 с показателями IgG может отражать различия в составе материнского пула и иммунном статусе беременной. Это определяет не только качество транзитных антител, но и продуктивность плацентарного захвата через IL6-зависимые пути, чувствительные к перенасыщению транспорта и конкуренции субклассов [16, 17]. Несмотря на интронную локализацию, rs2069837 имеет регуляторное влияние: описаны аллель-специфические эффекты через хроматиновое взаимодействие и рекрутирование комплекса фактора усиления миоцитов-2 и гистондеацетилазы (MEF2–HDAC) с влиянием на экспрессию иммунорегуляторных генов и соответствующих белков (в частности, гликопротеина В, ассоциированного с немеланомной меланомой), в том числе и самого IL6 [18, 19].

При анализе методом линейной регрессии была выявлена статистически значимая ассоциация между носительством минорного аллеля G ОНП rs4986790 *TLR4* и повышенным уровнем общего IgM в пуповинной крови ($\beta = 0,36$, $p = 0,04$). Медианное значение общего IgM у детей с генотипом AG – 0,56 [0,0; 0,63] г/л, с AA – 0,0 [0,0; 0,53] г/л ($p = 0,14$).

Была найдена потенциальная генетическая связь в аддитивной модели наследования между минорными аллелями двух ОНП – rs2069837 *IL6* и rs4986790 *TLR4* и повышенным уровнем IgA, но статистическая значимость данной связи не выявлена ($\beta = 0,4$, $p = 0,06 > 0,05$). Результат интересен как гипотеза, но требует проверки.

Полиморфизм rs4986790 (Asp299Gly) гена *TLR4*, ассоциированный в нашей работе с повышенным уровнем общего IgM в пуповинной крови, представляет особый интерес. Замена аспарагиновой кислоты на глицин в эктодомене TLR4 приводит к снижению распознавания липополисахаридов и ослаблению последующего провоспалительного каскада [20]. Парадоксальная на первый взгляд связь минорного аллеля G, снижающего активность рецептора, с более высокими значениями IgM может объясняться компенсаторной активацией В-лимфоцитов в условиях ослабленного врожденного распознавания, либо, напротив, меньшим повреждением плаценты при контакте с микроорганизмами вследствие контролируемого воспалительного ответа, что сохраняет условия для собственного синтеза иммуноглобулинов плодом. Поскольку IgM и IgA преимущественно отражают собственную иммунную активность плода, а не трансплацентарный перенос, эти наблюдения указывают на возможное влияние TLR4-опосредованного распознавания микробных/эндогенных сигналов опасности на степень антигенной стимуляции и раннюю настройку гуморального ответа [20].

Таким образом, выявленные взаимосвязи укладываются в модель, где вариации врожденного распознавания (TLR4) и регуляторных цитокинов (IL-6) совместно определяют «тональность» иммунного профиля новорожденного.

При ассоциативном анализе ОНП с показателями клеточного иммунитета была обнаружена значимая взаимосвязь rs3024498 *IL10* с субпопуляционным составом лимфоцитов пуповинной крови новорожденных. У носителей аллеля С наблюдались более высокие показатели общего количества Т- и Th-клеток и меньшее количество NK-клеток по сравнению с гомозиготами ТТ (табл.).

Выявленные корреляции были также подтверждены в аддитивной модели наследования методом линейной регрессии. Статистические показатели для общего числа Т-клеток: $\beta = 7,26$, $p = 0,003$; Th-клеток: $\beta = 4,16$, $p = 0,048$; NK-клеток: $\beta = -7,16$, $p = 0,004$.

Таблица

Распределение относительного содержания субпопуляций лимфоцитов пуповинной крови новорожденных в зависимости от генотипа rs3024498 *IL10*

Тип клеток	Относительное содержание клеток, %		Значимость p
	Генотип TT	Генотипы CT + CC	
Т-клетки	66,21 [57,58; 72,62]	75,26 [70,63; 78,38]	0,006
Th-клетки	45,11 [41,23; 53,06]	52,09 [47,8; 57,04]	0,04
NK-клетки	22,53 [8,12; 29,58]	11,54 [7,7; 17,64]	0,02

С учетом центральной роли IL-10 как иммунорегуляторного цитокина (ограничение избыточного воспаления, влияние на антигенпрезентацию и эффекторные клетки), полученные данные поддерживают гипотезу о том, что вариабельность *IL10* может быть одним из факторов, задающих баланс между клеточными звеньями врожденного и адаптивного иммунитета в раннем периоде, а также участвовать в формировании противовирусной резистентности, однако этот результат требует подтверждения на расширенной выборке [21, 22].

Кроме того, при обработке данных методом регрессионного анализа была обнаружена тенденция к ассоциации полиморфизма rs1143627 гена *IL1B* с общим количеством Т-клеток периферической крови новорожденных ($\beta = 4,15$; $p = 0,05$) и NK-клеток ($\beta = -4,1$; $p = 0,06$). Несмотря на близость р-значений к порогу значимости, направление эффекта биологически интерпретируемо: IL-1 β является одним из ключевых инициаторов и усилителей воспалительных каскадов, способных влиять на созревание и поляризацию Т-клеточного ответа и на функциональную активность NK-клеток в зависимости от цитокинового контекста [23]. Эти результаты можно рассматривать как «сигнал к дальнейшей проверке», особенно в комбинации с данными по *IL10* и *TLR4*, так как именно взаимодействие провоспалительных и противовоспалительных осей часто определяет итоговый фенотип.

Значимые результаты в отношении других генов и их ОНП в рамках данной работы не были обнаружены.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, относительно небольшой объем выборки снижает статистическую мощность анализа, особенно при оценке ассоциаций с редкими минорными аллелями. Во-вторых, исследование носило одномоментный характер, что не позволяет оценить динамику формирования иммунного фенотипа новорожденных и связь выявленных изменений с последующими клиническими исходами. В силу данных обстоятельств обнаруженные закономерности носят поисковый характер, намечая векторы для будущих изысканий в области перинатальной иммуногенетики. Дополнительным лимитирующим фактором выступает отсутствие поправки на множественные сравнения, что увеличивает риск ложноположительных результатов. Таким образом, представленные выводы являются

предварительными и требуют дальнейшей верификации.

Заключение

В результате нашей работы было установлено, что rs2069837 *IL6* связан с уровнем общего IgG: носительство аллеля G ассоциировано с более низкой концентрацией белка. ОНП rs2069837 *IL6* можно рассматривать как перспективную кандидатуру для дальнейшей функциональной валидации именно в плаценте и клетках пуповинной крови, а также как потенциальный генетический предиктор снижения пассивного гуморального иммунитета новорожденных. Минорный аллель G rs4986790 *TLR4* ассоциирован с повышенным уровнем общего IgM в пуповинной крови, что отражает влияние функционального состояния врожденного иммунитета на продукцию антител у плода. ОНП rs3024498 *IL10* модулирует субпопуляционный состав лимфоцитов пуповинной крови: аллель C ассоциирован с увеличением доли общих Т-лимфоцитов и Т-хелперов при уменьшении содержания NK-клеток, что может указывать на регуляторную роль IL-10 в балансировке врожденного и адаптивного звеньев неонатального иммунитета.

Полученные результаты обосновывают необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на подтверждение выявленных ассоциаций в более крупных и независимых выборках, а также на оценку их прогностической значимости. Перспективным представляется создание многофакторных прогностических моделей, учитывающих не только генетические варианты генов врожденного иммунитета и воспалительного ответа, но и клиничко-анамнестические данные матери, наличие перенесенной инфекции, ее срок и характер, показатели плацентарной функции, уровень материнских иммуноглобулинов и параметры иммунного статуса пуповинной крови. Такие модели могут позволить выделять группы новорожденных с потенциально повышенным риском нарушения пассивной противоинойфекционной защиты или измененного становления иммунного ответа.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 124101100335-3)

Funding Sources

The study was carried out under the State Assignment (No. 124101100335-3)

ЛИТЕРАТУРА

1. Palmeira P., Quinello C., Silveira-Lessa A.L., Zago C.A., Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies // Clin. Dev. Immunol. 2012. Vol.2012. Article number:985646. <https://doi.org/10.1155/2012/985646>
2. Fouda G.G., Martinez D.R., Swamy G.K., Permar S.R. The impact of IgG transplacental transfer on early life immunity // ImmunoHorizons. 2018. Vol.2, №1. P.14–25. <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.1700057>
3. Ремизова И.И., Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ляпунов В.А., Устьянцева Л.С. Иммунологические показатели пуповинной крови детей, родившихся от женщин с урогенитальной инфекцией // Медицинская иммунология. 2015. Т.17, №3. С.253–260. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-253-260>
4. Гашимова Н.Р., Панкратьева Л.Л., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Третьякова М.В., Шкода А.С., Григорьева К.Н., Цибилова В.И., Гри Ж., Якубова Ф.Э., Блинов Д.В., Макацария А.Д. Внутриутробная активация иммунной системы плода в ответ на COVID-19 у матери // Акушерство, гинекология и репродукция. 2023. Т.17, №2. С.188–201. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.404>
5. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity // Int. Immunol. 2005. Vol.17, Iss.1. P.1–14. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh186>
6. Turner M.W. The role of mannose-binding lectin in health and disease // Mol. Immunol. 2003. Vol.40, №7. P.423–429. [https://doi.org/10.1016/s0161-5890\(03\)00155-x](https://doi.org/10.1016/s0161-5890(03)00155-x)
7. Kilpatrick D.C. Mannan-binding lectin: clinical significance and applications // Biochim. Biophys. Acta. 2002. Vol.1572, №2-3. P.401–413. [https://doi.org/10.1016/s0304-4165\(02\)00321-5](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(02)00321-5)
8. Yan L., Cui Y., Feng J. Biology of pellino1: a potential therapeutic target for inflammation in diseases and cancers // Front. Immunol. 2023. Vol.14. Article number:1292022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1292022>
9. Yockey L.J., Iwasaki A. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development // Immunity. 2018. Vol.49, №3. P.397–412. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017>
10. Smith A.J., Humphries S.E. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality // Cytokine Growth Factor Rev. 2009. Vol.20, №1. P.43–59. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.11.006>
11. Kalia N., Sharma A., Kaur M., Kamboj S.S., Singh J. A comprehensive in silico analysis of non-synonymous and regulatory SNPs of human MBL2 gene // Springerplus. 2016. Vol.5, №1. Article number:811. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2543-4>
12. Hawn T.R., Misch E.A., Dunstan S.J., Thwaites G.E., Lan N.T., Quy H.T., Chau T.T., Rodrigues S., Nachman A., Janer M., Hien T.T., Farrar J.J., Aderem A. A common human TLR1 polymorphism regulates the innate immune response to lipopeptides // Eur. J. Immunol. 2007. Vol.37, №8. P.2280–2289. <https://doi.org/10.1002/eji.200737034>
13. Некрасова О.О., Гассан Д.А., Конев А.В., Конева К.А. Разработка ПЦР тест-систем для генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов в генах врожденного иммунитета и воспалительного ответа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып. 98. С.109–116. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-98-109-116>
14. Dienz O., Eaton S.M., Bond J.P., Neveu W., Moquin D., Noubade R., Briso E.M., Charland C., Leonard W.J., Ciliberto G., Teuscher C., Haynes L., Rincon M. The induction of antibody production by IL-6 is indirectly mediated by IL-21 produced by CD4⁺ T cells // J. Exp. Med. 2009. Vol.206, №1. P.69–78. <https://doi.org/10.1084/jem.20081571>
15. Cerutti A. The regulation of IgA class switching // Nat. Rev. Immunol. 2008. Vol.8, №6. P.421–434. <https://doi.org/10.1038/nri2322>
16. Clements T., Rice T.F., Vamvakas G., Barnett S., Barnes M., Donaldson B., Jones C.E., Kampmann B., Holder B. Update on transplacental transfer of IgG subclasses: impact of maternal and fetal factors // Front. Immunol. 2020. Vol.11. Article number:1920. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01920>
17. Borghi S., Bournazos S., Thulin N.K., Li C., Gajewski A., Sherwood R.W., Jagannathan P., Ravetch J.V., Wang T.T. FcRn, but Not FcγRs, drives maternal-fetal transplacental transport of human IgG antibodies // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2020. Vol.117, №23. P.12943–12951. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004325117>
18. Kong X., Sawalha A.H. Takayasu arteritis risk locus in IL6 represses the anti-inflammatory gene GPNMB through chromatin looping and recruiting MEF2-HDAC complex // Ann. Rheum. Dis. 2019. Vol.78, №10. P.1388–1397. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215567>
19. Gong B., Huang L., He Y., Xie W., Yin Y., Shi Y., Xiao J., Zhong L., Zhang Y., Jiang Z., Hao F., Zhou Y., Li H., Jiang L., Yang X., Song X., Kang Y., Tuo L., Huang Y., Shuai P., Liu Y., Zheng F. A genetic variant in IL-6 lowering its expression is protective for critical patients with COVID-19 // Signal Transduct. Target. Ther. 2022. Vol.7, №1. Article

number:112. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00923-1>

20. Arbour N.C., Lorenz E., Schutte B.C., Zabner J., Kline J.N., Jones M., Frees K., Watt J.L., Schwartz D.A. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans // *Nat. Genet.* 2000. Vol.25, №2. P.187–191. <https://doi.org/10.1038/76048>

21. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells // *Nat. Rev. Immunol.* 2010. Vol.10, №3. P.170–181. <https://doi.org/10.1038/nri2711>

22. Hutchins A.P., Diez D., Miranda-Saavedra D. The IL-10/STAT3-mediated anti-inflammatory response: recent developments and future challenges // *Brief. Funct. Genomics.* 2013. Vol.12, №6. P.489–498. <https://doi.org/10.1093/bfpg/elt028>

23. Zhang G., Zhou B., Li S., Yue J., Yang H., Wen Y., Zhan S., Wang W., Liao M., Zhang M., Zeng G., Feng C.G., Sasseti C.M., Chen X. Allele-specific induction of IL-1 β expression by C/EBP β and PU.1 contributes to increased tuberculosis susceptibility // *PLoS Pathogens.* 2014. Vol.10, №10. Article number:e1004426. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004426>

REFERENCES

1. Palmeira P., Quinello C., Silveira-Lessa A.L., Zago C.A., Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 2012:985646. <https://doi.org/10.1155/2012/985646>

2. Fouda G.G., Martinez D.R., Swamy G.K., Permar S.R. The impact of IgG transplacental transfer on early life immunity. *ImmunoHorizons* 2018; 2(1):14–25. <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.1700057>

3. Remizova I.I., Chistyakova G.N., Gazieva I.A., Lyapunov V.A., Ustyantseva L.S. [Immunological parameters of umbilical cord blood from children born to women with urogenital infections]. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2015; 17(3):253–260 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-253-260>

4. Gashimova N.R., Pankratyeva L.L., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Makatsariya N.A., Tretyakova M.V., Shkoda A.S., Grigorieva K.N., Tsimbizova V.I., Gris J.-C., Yakubova F.E., Blinov D.V., Makatsariya A.D. [Intrauterine activation of the fetal immune system in response to maternal COVID-19]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2023; 17(2):188–201 (in Russian). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.404>

5. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int. Immunol.* 2005; 17(1):1–14. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh186>

6. Turner M.W. The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Mol. Immunol.* 2003; 40(7):423–429. [https://doi.org/10.1016/s0161-5890\(03\)00155-x](https://doi.org/10.1016/s0161-5890(03)00155-x)

7. Kilpatrick D.C. Mannan-binding lectin: clinical significance and applications. *Biochim. Biophys. Acta* 2002; 1572(2-3):401–413. [https://doi.org/10.1016/s0304-4165\(02\)00321-5](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(02)00321-5)

8. Yan L., Cui Y., Feng J. Biology of pellino1: a potential therapeutic target for inflammation in diseases and cancers. *Front. Immunol.* 2023; 14:1292022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1292022>

9. Yockey L.J., Iwasaki A. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development. *Immunity* 2018; 49(3):397–412. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017>

10. Smith A.J., Humphries S.E. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009; 20(1):43–59. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.11.006>

11. Kalia N., Sharma A., Kaur M., Kamboj S.S., Singh J. A comprehensive in silico analysis of non-synonymous and regulatory SNPs of human MBL2 gene. *Springerplus* 2016; 5(1):811. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2543-4>

12. Hawn T.R., Misch E.A., Dunstan S.J., Thwaites G.E., Lan N.T., Quy H.T., Chau T.T., Rodrigues S., Nachman A., Janer M., Hien T.T., Farrar J.J., Aderem A. A common human TLR1 polymorphism regulates the innate immune response to lipopeptides. *Eur. J. Immunol.* 2007; 37(8):2280–2289. <https://doi.org/10.1002/eji.200737034>

13. Nekrasova O.O., Gassan D.A., Konev A.V., Koneva K.A. [Development of PCR-based test systems for genotyping of single nucleotide polymorphisms in innate immunity and inflammatory response genes]. *Bulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; 98:109–116 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-98-109-116>

14. Dienz O., Eaton S.M., Bond J.P., Neveu W., Moquin D., Noubade R., Briso E.M., Charland C., Leonard W.J., Ciliberto G., Teuscher C., Haynes L., Rincon M. The induction of antibody production by IL-6 is indirectly mediated by IL-21 produced by CD4⁺ T cells. *J. Exp. Med.* 2009; 206(1):69–78. <https://doi.org/10.1084/jem.20081571>

15. Cerutti A. The regulation of IgA class switching. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8(6):421–434. <https://doi.org/10.1038/nri2322>

16. Clements T., Rice T.F., Vamvakas G., Barnett S., Barnes M., Donaldson B., Jones C.E., Kampmann B., Holder B. Update on transplacental transfer of IgG subclasses: impact of maternal and fetal factors. *Front. Immunol.* 2020; 11:1920. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01920>

17. Borghi S., Bournazos S., Thulin N.K., Li C., Gajewski A., Sherwood R.W., Jagannathan P., Ravetch J.V., Wang T.T. FcRn, but not Fc γ Rs, drives maternal-fetal transplacental transport of human IgG antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci.*

USA 2020; 117(23):12943–12951. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004325117>

18. Kong X., Sawalha A.H. Takayasu arteritis risk locus in IL6 represses the anti-inflammatory gene GPNMB through chromatin looping and recruiting MEF2-HDAC complex. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(10):1388–1397. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215567>

19. Gong B., Huang L., He Y., Xie W., Yin Y., Shi Y., Xiao J., Zhong L., Zhang Y., Jiang Z., Hao F., Zhou Y., Li H., Jiang L., Yang X., Song X., Kang Y., Tuo L., Huang Y., Shuai P., Liu Y., Zheng F. A genetic variant in IL-6 lowering its expression is protective for critical patients with COVID-19. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022; 7(1):112. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00923-1>

20. Arbour N.C., Lorenz E., Schutte B.C., Zabner J., Kline J.N., Jones M., Frees K., Watt J.L., Schwartz D.A. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat. Genet.* 2000; 25(2):187–191. <https://doi.org/10.1038/76048>

21. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10(3):170–181. <https://doi.org/10.1038/nri2711>

22. Hutchins A.P., Diez D., Miranda-Saavedra D. The IL-10/STAT3-mediated anti-inflammatory response: recent developments and future challenges. *Brief. Funct. Genomics* 2013; 12(6):489–498. <https://doi.org/10.1093/bfgp/elt028>

23. Zhang G., Zhou B., Li S., Yue J., Yang H., Wen Y., Zhan S., Wang W., Liao M., Zhang M., Zeng G., Feng C.G., Sasseti C.M., Chen X. Allele-specific induction of IL-1 β expression by C/EBP β and PU.1 contributes to increased tuberculosis susceptibility. *PLoS Pathogens* 2014; 10(10):e1004426. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004426>

Информация об авторах:

Author information:

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

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

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

Поступила 30.04.2026
Принята к печати 02.06.2026

Received April 30, 2026
Accepted June 02, 2026

УДК 517.3[618.3-06:612.116.2:612.111.11/.12/.16]«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-129-137

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕМОГЛОБИНА В РАМКАХ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ РИСКА АНЕМИИ У РОЖЕНИЦ ПОСЛЕ COVID-19

О.Л.Кутепова, И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина, Т.С.Чурикова

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Актуальность исследования обусловлена необходимостью оценки последствий COVID-19 для кислородтранспортной системы крови у женщин, перенесших инфекцию во время беременности. **Цель.** Определить интегральную оптическую плотность производных гемоглобина в рамках комплексной оценки риска анемии у рожениц после COVID-19. **Материалы и методы.** Обследовано 76 рожениц (основная группа), инфицированных SARS-CoV-2 в третьем триместре беременности, из них 46 с легким течением COVID-19 вошли в подгруппу 1, 30 со среднетяжелым течением – в подгруппу 2. Группу контроля составили 33 женщины, не болевшие до и во время настоящей беременности. Определение гемоглобина и общего числа эритроцитов проводилось на автоматизированном гематологическом анализаторе Mindray BC-5150. Интегральную оптическую плотность (ИОП) производных гемоглобина определяли с помощью комплекса автоматизированной микроскопии «МЕКОС-Ц2». **Результаты.** Установлено зависимое от степени тяжести COVID-19 снижение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина. В подгруппах 1 и 2 количество эритроцитов уменьшилось в 1,13 и 1,23 раза ($p < 0,001$), а гемоглобина – в 1,13 и 1,24 раза ($p < 0,001$) относительно группы контроля. В подгруппе 2 показатели были ниже, чем в подгруппе 1 – в 1,09 и 1,1 раза соответственно ($p < 0,001$). При оценке ИОП выявлено снижение HbO_2 в подгруппах 1 и 2 в 1,61 и 1,92 раза ($p < 0,001$), а Hb – в 1,52 раза ($p = 0,007$) и 1,89 раза ($p < 0,001$) относительно группы контроля, без значимых различий между подгруппами. Отмечалось увеличение ИОП MetHb в подгруппах 1 и 2 в 1,54 раза и 1,76 раза ($p < 0,001$) относительно группы контроля, при сравнении подгрупп 1 и 2 – в 1,14 раза ($p = 0,028$). Так же были установлены значимые обратные корреляции уровня гемоглобина с ИОП MetHb в подгруппах 1 и 2 ($\rho = -0,81$ и $\rho = -0,90$; $p < 0,01$), описываемые линейными регрессионными уравнениями. Снижение гемоглобина сопровождалось повышением ИОП MetHb. По данным ROC-анализа, повышение ИОП MetHb является прогностически значимым фактором риска анемии (AUC = 0,820; 95% ДИ: 0,708–0,932; $p < 0,001$). Пороговое значение (cut-off) составило 16,59 μm^2 , чувствительность – 75%, специфичность – 79%. **Заключение.** Комплексный анализ ИОП производных гемоглобина и гематологических показателей позволяет оценить состояние кислородтранспортной системы и механизмы развития анемии у рожениц после COVID-19. Внедрение этих параметров в клинику может обеспечить точную стратификацию рисков и персонализированную тактику ведения пациенток.

Ключевые слова: COVID-19, беременность, роженицы, периферическая кровь, эритроциты, дезоксигемоглобин, оксигемоглобин, метгемоглобин.

DETERMINATION OF INTEGRATED OPTICAL DENSITY OF HEMOGLOBIN DERIVATIVES FOR COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF ANEMIA RISK IN POSTPARTUM WOMEN AFTER COVID-19

Контактная информация

Ольга Леонидовна Кутепова, канд. биол. наук, 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: helga1509_84@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga L. Kutepova, PhD (Biol.), 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: helga1509_84@mail.ru

Для цитирования:

Кутепова О.Л., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Чурикова Т.С. Определение интегральной оптической плотности производных гемоглобина в рамках комплексной оценки риска анемии у рожениц после COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.100. С.129–137. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-129-137

For citation:

Kutepova O.L., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Churikova T.S. Determination of integrated optical density of hemoglobin derivatives for comprehensive assessment of anemia risk in postpartum women after COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (100):129–137 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-129-137

O.L.Kutepova, I.A.Andrievskaya, N.A.Ishutina, T.S.Churikova

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

SUMMARY. Introduction. The relevance of this study stems from the need to evaluate the impact of COVID-19 on the blood oxygen transport system in women infected during pregnancy. **Aim.** To determine the integrated optical density (IOD) of hemoglobin derivatives as part of a comprehensive assessment of anemia risk in postpartum women following SARS-CoV-2 infection. **Materials and methods.** The study included 76 postpartum women (main group) infected with SARS-CoV-2 during the third trimester of pregnancy: 46 with mild COVID-19 (subgroup 1) and 30 with moderate disease (subgroup 2). The control group consisted of 33 women with no history of COVID-19 before or during pregnancy. Hemoglobin concentration and erythrocyte count were measured using the automated hematology analyzer Mindray BC-5150. Induced optical density (IOD) of hemoglobin derivatives was assessed using the automated microscopy system "MEKOS-Ts2". **Results.** A severity-dependent reduction in erythrocyte count and hemoglobin concentration was observed. Compared to controls, erythrocyte counts decreased by 1.13-fold (subgroup 1) and 1.23-fold (subgroup 2) ($p < 0.001$), while hemoglobin levels declined by 1.13-fold and 1.24-fold, respectively ($p < 0.001$). Subgroup 2 showed significantly lower values than subgroup 1 (by 1.09- and 1.10-fold, respectively; $p < 0.001$). IOD analysis revealed reduced oxyhemoglobin (HbO₂) in subgroups 1 and 2 by 1.61- and 1.92-fold ($p < 0.001$), and deoxyhemoglobin (HHb) by 1.52-fold ($p = 0.007$) and 1.89-fold ($p < 0.001$), respectively, versus controls, with no significant difference between subgroups. Methemoglobin (MetHb) IOD increased by 1.54-fold (subgroup 1) and 1.76-fold (subgroup 2) compared to controls ($p < 0.001$); the difference between subgroups was 1.14-fold ($p = 0.028$). Significant inverse correlations were found between hemoglobin levels and MetHb IOD in both subgroups ($\rho = -0.81$ and $\rho = -0.90$; $p < 0.01$), described by linear regression equations—indicating that hemoglobin decline was accompanied by MetHb IOD elevation. ROC analysis confirmed that elevated MetHb IOD is a prognostically significant predictor of anemia (AUC = 0.820; 95% CI: 0.708–0.932; $p < 0.001$), with a cutoff value of 16.59 μm^2 , sensitivity of 75%, and specificity of 79%. **Conclusion.** Combined analysis of hemoglobin derivatives' IOD and hematological parameters enables assessment of the oxygen transport system status and elucidates mechanisms underlying anemia development in postpartum women after COVID-19. Incorporating these parameters into clinical practice will allow precise risk stratification and personalized patient management.

Key words: COVID-19, pregnancy, postpartum women, peripheral blood, erythrocytes, deoxyhemoglobin, oxyhemoglobin, methemoglobin.

Инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, сохраняет клиническую и научную значимость в акушерской практике, поскольку беременность сопровождается комплексом физиологических перестроек иммунной, дыхательной, сердечно-сосудистой и гемостатической систем, способных модифицировать характер материнского ответа на вирусное воспаление и снижать резервные возможности кислородтранспортного обеспечения [1–4]. В этих условиях COVID-19 у беременных следует рассматривать не только как острое респираторное заболевание, но и как системный патологический процесс, затрагивающий тканевую перфузию, микроциркуляцию и функциональное состояние системы крови [4, 5].

По данным литературы COVID-19 при беременности ассоциирован с повышением риска тяжелого материнского течения, госпитализации в отделение интенсивной терапии, необходимости респираторной поддержки, преждевременных родов и неблагоприятных перинатальных исходов [6, 7]. Вместе с тем клиническая значимость инфекции определяется не только выраженностью респираторных нарушений, но и глубиной системных метаболических и гемоциркуляторных сдвигов, способных усугублять гипоксические состояния у матери и нарушать адекватность кислородного обеспечения фетоплацентарного комплекса [5, 8, 9]. Одним из ключевых звеньев патогенеза COVID-19

является системный воспалительный ответ, формирующийся в результате активации врожденного иммунитета и сопровождающийся гиперпродукцией провоспалительных медиаторов, прежде всего интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкина-1 β (IL-1 β). Данный процесс ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией, нарушением сосудистого тонуса, микроциркуляторными расстройствами и усилением тканевой гипоксии. На фоне активации свободнорадикальных процессов происходит усиление перекисного окисления липидов мембран эритроцитов, что сопровождается снижением их деформируемости и ухудшением реологических свойств крови [10]. Окислительная модификация гемоглобина приводит к уменьшению его функционально активных форм и развитию латентной гемической гипоксии, что особенно значимо в третьем триместре беременности в условиях максимальной функциональной нагрузки [11].

Особое значение приобретает состояние красной крови, поскольку именно эритроцитарное звено определяет эффективность переноса кислорода и его последующей отдачи тканям. По данным клинико-лабораторных наблюдений, по мере нарастания тяжести COVID-19 у беременных прослеживается тенденция к уменьшению общего количества эритроцитов и концентрации гемоглобина, а анемия

рассматривается как один из неблагоприятных факторов, усугубляющих течение инфекционного процесса и формирование гипоксических нарушений [9, 12, 13]. Однако определение лишь общих гематологических показателей не позволяет в полной мере оценить морфофункциональный статус эритроцитов и глубину нарушений их газотранспортных свойств. С позиции патогенеза принципиальное значение имеет соотношение функциональных форм гемоглобина, прежде всего оксигемоглобина (HbO₂), дезоксигемоглобина (HHb) и метгемоглобина (MetHb), изменение которых напрямую определяет эффективность процесса оксигенации [8, 14, 15]. Данный аспект критически важен при диагностике нарушений кислородсвязывающих свойств крови у рожениц, так как даже умеренное снижение уровня функционально активных форм гемоглобина может служить ранним маркером латентной гемической гипоксии и анемии. Следовательно, анализ интегральной оптической плотности (ИОП) HbO₂, HHb и MetHb является патогенетически обоснованным и клинически информативным методом, который в комплексе с гематологическими показателями (количество эритроцитов, уровень общего гемоглобина), может применяться в оценке развития анемии [13, 16].

Цель исследования: определить интегральную оптическую плотность производных гемоглобина в рамках комплексной оценки риска анемии у рожениц после COVID-19.

Материалы и методы исследования

Работа выполнялась в период с 2021 по 2023 гг. Клиническую часть исследования, сбор образцов проводили в родильном отделении ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ» (г. Благовещенск). Биохимические исследования, формирование групп, клиническая верификация диагноза были выполнены в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ с учетом этических принципов Хельсинкской декларации и с одобрения локального комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол №159 от 22.04.2026).

В исследование по типу «случай-контроль» вошли 76 рожениц (основная группа), инфицированных SARS-CoV-2 в третьем триместре беременности. В каждом отдельном случае диагноз COVID-19 подтверждали исследованием мазков из рото/носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на обнаружение РНК вируса. Основная группа пациенток была разделена на две подгруппы в зависимости от степени тяжести COVID-19. В подгруппу 1 вошли роженицы, перенесшие легкое течение COVID-19 в третьем триместре при наличии клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) (n = 46), в подгруппу 2 – роженицы, перенесшие COVID-19 среднетяжелого течения (n = 30). Группу контроля составили 33 роженицы, не болевшие COVID-19 до и во время настоящей бере-

менности.

Критерии включения в основную группу: срок беременности с 38 по 40 недели, одноплодная спонтанная беременность, подтвержденный диагноз COVID-19, информированное согласие на исследование. Критерии включения в группу контроля: спонтанная одноплодная беременность, не осложненная COVID-19 и другими инфекционно-воспалительными заболеваниями; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: возраст до 18 и после 40 лет; многоплодная беременность; гестационный сахарный диабет; обострение хронических неинфекционных заболеваний; наличие инфекций, передающихся половым путем; отказ пациентки от исследования.

Все женщины в исследуемых подгруппах были сопоставимы по возрасту, сроку беременности и индексу массы тела (ИМТ) (p > 0,05). В подгруппе 1 возраст беременных составил 25,94 ± 4,61 лет, срок беременности – 38,13 ± 1,64 недель и ИМТ – 25,81 ± 3,84 кг/м², в подгруппе 2 – 28,70 ± 6,1 лет, 38,14 ± 1,36 недель и 27,10 ± 3,86 кг/м², в группе контроля – 28,06 ± 6,34 лет, 39,06 ± 1,23 недель и 28,55 ± 4,29 кг/м², соответственно.

Материалом для исследования явилась периферическая кровь, взятая методом венопункции утром натощак в вакуумные пробирки ЭДТА-К3 (Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd, Китай).

Определение гемоглобина и общего числа эритроцитов проводилось на автоматизированном гематологическом анализаторе Mindray BC-5150 (Китай) в соответствии с инструкциями от производителя.

Мазки крови изготавливались с использованием центрифуги DiffSpin Slide Spinner, модель M700-10 (США). Стекла с подготовленными мазками высушивались на воздухе в течение 10 минут, далее фиксировались в спирт-формалине и окрашивались по Романовскому-Гимзе в течение 20 минут по общепринятой методике. Анализ препаратов мазков крови проводили с помощью комплекса автоматизированной микроскопии «МЕКОС-Ц2» (Москва). Метод основан на способности различных форм гемоглобина избирательно поглощать свет на длинах волн: λ ≈ 450 нм – синий канал, соответствует области максимального поглощения HHb₄, λ ≈ 550 нм – зелёный канал, соответствует области максимального поглощения HbO₂ и λ ≈ 650 нм – красный канал, соответствует области максимального поглощения MetHb. Интегральная оптическая плотность (ИОП), рассчитываемая автоматически по трём цветовым каналам, пропорциональна общему содержанию гемоглобина в эритроците и его распределению по формам [17].

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics, версия 23.0 (США). Распределение количественных показателей проверяли на соответствие нормальному распределению по критерию Шапиро –

Уилка. Количественные показатели описывали в зависимости от полученного результата с помощью средних значений (M) и стандартных отклонений (SD), $M \pm SD$, в случае отсутствия нормального распределения – медианой (Me) и межквартильным размахом [Q1; Q3]. Сравнение количественных показателей в двух независимых подгруппах проводили по критерию Стьюдента или по критерию Манна – Уитни. Корреляционные связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Построены модели линейной регрессии. Различия признаны статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлено изменение гематологиче-

ских показателей крови у рожениц основной группы. В соответствии с полученными результатами, в подгруппе 1 и 2 относительно группы контроля было выявлено снижение общего количества эритроцитов в 1,13 раза ($p < 0,001$) и 1,23 раза ($p < 0,001$) соответственно. Дальнейшее сравнение показало, что в подгруппе 2 данный показатель был в 1,09 раза ($p < 0,001$) ниже, чем в подгруппе 1. Количество гемоглобина в подгруппах 1 и 2 также было снижено соответственно в 1,13 раза и 1,24 раза ($p < 0,001$) относительно группы контроля. В подгруппе 2 содержание гемоглобина было ниже в 1,1 раза ($p < 0,001$) относительно подгруппы 1. Согласно результатам гематологического исследования, у 46 (60,5 %) рожениц в основной группе была диагностирована анемия легкой степени: у 19 (41,3 %) – в подгруппе 1 и у 27 (90 %) – в подгруппе 2.

Таблица 1

Количество эритроцитов и общего гемоглобина в крови у рожениц исследуемых групп

Показатели	Группа контроля	Основная группа	
		Подгруппа 1	Подгруппа 2
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,3 [4,1; 4,54]	3,8 [3,75; 4,02] $p_{1,2} < 0,001$	3,5 [3,4; 3,60] $p_1 < 0,001$
Гемоглобин, г/л	124 [120,25; 126,75]	110 [108; 111] $p_{1,2} < 0,001$	100 [97,25; 104,5] $p_1 < 0,001$

Примечание: здесь и в таблице 2: p_1 – значимость различий по сравнению с группой контроля, p_2 – между подгруппами 1 и 2.

С использованием комплекса автоматизированной микроскопии «МЕКОС-Ц2» был выполнен расчет ИОП в заданном диапазоне длин волн для производных гемоглобина в мазках эритроцитов крови рожениц исследуемых групп. Выявлено, что в подгруппе 1 содержание HbO_2 было в 1,61 раза ($p < 0,001$), в подгруппе 2 – в 1,92 раза ($p < 0,001$) ниже, чем в группе контроля (табл. 2). При сравнении подгрупп значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Содержание

ННб в подгруппах 1 и 2 относительно группы контроля уменьшалось в 1,52 раза ($p = 0,007$) и в 1,89 раза ($p < 0,001$) соответственно, без значимых различий между подгруппами ($p > 0,05$). Количество MetHb в подгруппе 1 было выше в 1,54 раза ($p < 0,001$), в подгруппе 2 – в 1,66 раза ($p < 0,001$) по сравнению с роженицами, не болевшими COVID-19. При сравнении подгрупп 1 и 2 – в 1,1 раза ($p = 0,028$).

Таблица 2

Показатели ИОП производных гемоглобина в эритроцитах крови у рожениц исследуемых групп

Показатели	Группа контроля	Основная группа	
		Подгруппа 1	Подгруппа 2
HbO_2 , мкм ²	39,36 [30,75; 42,29]	24,44 [17,41; 32,26] $p_1 < 0,001$; $p_2 = 0,232$	20,49 [17,43; 26,51] $p_1 < 0,001$
ННб, мкм ²	11,34 [9,42; 14,36]	7,46 [4,92; 13,07] $p_1 = 0,007$; $p_2 > 0,05$	6,0 [4,20; 7,54] $p_1 < 0,001$
MetHb, мкм ²	10,23 [9,47; 12,19]	15,75 [12,85; 17,07] $p_1 < 0,001$; $p_2 = 0,028$	17,03 [14,33; 20,83] $p_1 < 0,001$

С целью оценки взаимосвязей зарегистрированных изменений уровня гемоглобина и ИОП его производных в эритроцитах крови у рожениц в зависимости от

тяжести течения инфекционного процесса определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (табл. 3).

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи уровня гемоглобина и ИОП производных в эритроцитах крови у рожениц в зависимости от тяжести течения инфекционного процесса

Показатель для подгруппы	Характеристика корреляционной связи	
	ρ	p
Подгруппа 1		
Гемоглобин / ИОП MetHb	-0,81	< 0,01
Гемоглобин / HbO ₂	0,56	< 0,05
Гемоглобин / HНb	0,58	< 0,05
Подгруппа 2		
Гемоглобин / ИОП MetHb	-0,90	< 0,01
Гемоглобин / HbO ₂	0,58	< 0,05
Гемоглобин / HНb	0,61	< 0,01

Примечание: ρ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

При оценке взаимосвязи параметров были установлены наиболее значимые обратные корреляции уровня гемоглобина с ИОП MetHb: $\rho = -0,81$ ($p < 0,01$) и $\rho = -0,90$ ($p < 0,01$) соответственно в подгруппе 1 и 2. Между данными параметрами установлена линейная связь. Наблюдаемая зависимость описывалась уравнением парной линейной регрессии: для подгруппы 1 – гемоглобин = $-0,964 \times \text{MetHb} + 123,823$, для подгруппы 2 – гемоглобин = $-0,819 \times \text{MetHb} + 115,636$. Снижение уровня гемоглобина сопровождалось повышением показателя ИОП MetHb, что можно интерпретировать как увеличение риска развития постинфекционной анемии.

При проведении дальнейшей интегральной оценки вклада показателя ИОП MetHb в предикцию высокого риска анемии у рожениц основной группы был выполнен ROC-анализ (рис.). Повышение значений ИОП MetHb являлось прогностически значимым фактором повышенного риска анемии ($\text{AUC} = 0,820$; 95% ДИ: 0,708–0,932; $p < 0,001$). Пороговая вероятность в точке cut-off для ИОП MetHb, определенная по критерию Юдена, составила 16,59 мкм². Чувствительность и специфичность прогностической модели составили 75% и 79% соответственно.

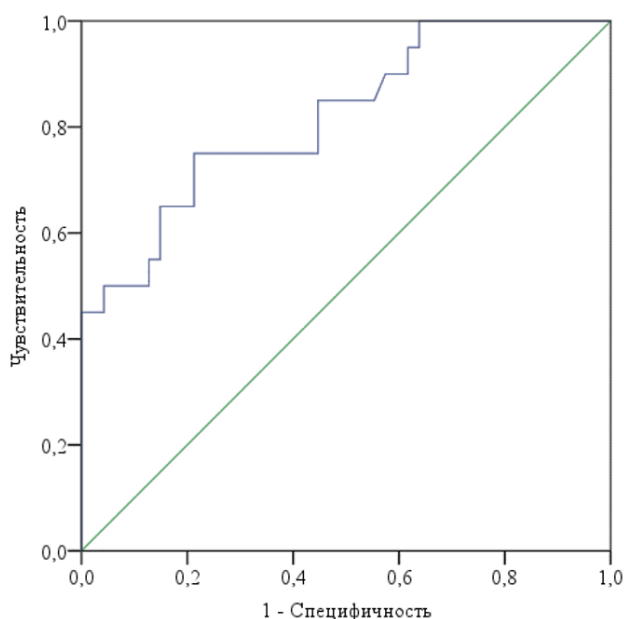


Рис. ROC-кривая дискриминационной способности уровня ИОП MetHb в прогнозировании развития анемии у рожениц основной группы.

Как уже говорилось ранее, течение новой коронавирусной инфекции у беременных в третьем триместре сопровождается значительными нарушениями системы транспорта кислорода, обусловленными как количественными, так и качественными изменениями эритроцитарного звена [19]. Ключевым патогенетическим механизмом данных изменений является развитие выраженного окислительного стресса на фоне системного воспалительного ответа характерного для COVID-19. Активация свободнорадикальных процессов при дефиците антиоксидантной системы приводят к нарушению окислительно-восстановительного потенциала эритроцита и повреждению его поверхностной структуры [15, 19]. В этих условиях усиливаются процессы перекисидации липидов мембраны эритроцитов, что нарушает целостность белково-липидного комплекса, вызывает деформацию клеток и ухудшает их реологические свойства, способствуя микроциркуляторным расстройствам [15].

Особое значение в формировании анемии имеет окисление двухвалентного железа гемовой группы до трехвалентного состояния, вследствие чего часть функционально активного гемоглобина (HbO₂, HHb) трансформируется в метгемоглобин (MetHb) – форму, не способную связывать и транспортировать кислород [15]. Как отмечают М.В. Абрашева и соавторы, клинико-диагностическая значимость оценки гемоглобина определяется не только его общей концентрацией, но и соотношением его функциональных форм, поскольку именно это отражает морфофункциональное состояние эритроцита и его адаптационный потенциал при гипоксии и метаболических сдвигах [16]. В этой связи наше исследование, касающееся анализа ИОП производных гемоглобина, имеет особую значимость для выявления скрытых качественных изменений в структуре белка, вызванных окислительным стрессом на фоне перенесенного COVID-19, а также помогает понять, насколько эффективно кислородтранспортная система роженицы изменилась после вирусного поражения.

Нами впервые проведена комплексная оценка гематологических показателей крови и ИОП производных гемоглобина у рожениц, перенесших COVID-19 в третьем триместре. Выявлена связь спектральных характеристик HbO₂, HHb и MetHb со степенью тяжести инфекции. При среднетяжелом течении COVID-19 наблюдалось наиболее выраженное снижение содержания HbO₂ и HHb на фоне значимого повышения MetHb в эритроцитах. Это те изменения, которые часто остаются незамеченными при стандартном определении

уровня общего гемоглобина. Анализ корреляционной зависимости общего гемоглобина и показателей ИОП производных продемонстрировал высокую линейную связь с MetHb. Это подтверждает перспективность определения уровня MetHb как интегрального маркера высокого риска постинфекционной анемии у рожениц. Отметим важность комплексного определения и других возможных маркеров анемии, поскольку интеграция различных параметров создает персонализированный подход к ведению данной категории рожениц.

Таким образом, совокупность выявленных нарушений в виде снижения общего количества гемоглобина и увеличения уровня MetHb в эритроцитах можно рассматривать как интегральный маркер окислительного повреждения эритроцитов и выраженности анемии [8, 10, 14, 20]. Показатели обладают высокой прогностической значимостью. Их определение в сочетании с другими гематологическими параметрами позволяет не только выявить скрытую дисфункцию кислородтранспортной системы, но и использовать ИОП MetHb как ранний биомаркер высокого риска развития анемии и тканевой гипоксии у рожениц после COVID-19. Полученные данные создают основу для своевременной патогенетически обоснованной коррекции окислительного стресса и поддержания газотранспортной функции крови в акушерской практике.

Заключение

Комплексный анализ ИОП производных гемоглобина и гематологических показателей позволяет оценить состояние кислородтранспортной системы и механизмы развития анемии у рожениц после COVID-19. Внедрение этих параметров в клинику обеспечит точную стратификацию рисков и персонализированную тактику ведения пациенток.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 126031018627-7)

Funding Sources

The study was carried out under the State Assignment (No. 126031018627-7)

ЛИТЕРАТУРА

1. Levitus M., Shinker S.A., Colvin M. COVID-19 in the critically III pregnant patient // Crit. Care Clin. 2022. Vol.38, №3. P.521–534. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2022.01.003>
2. Narang K., Enninga E.A.L., Gunaratne M.D.S.K., Ibiroga E.R., Trad A.T.A., Elrefaei A., Theiler R.N., Ruano R., Szymanski L.M., Chakraborty R., Garovic V.D. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 during pregnancy: a multidisciplinary review // Mayo Clin. Proc. 2020. Vol.95, №8. P.1750–1765. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.011>

3. Касымова З.Н., Шукурова Ш.Д., Якубова М.А., Хасанзода Ф.А. Влияние новой коронавирусной инфекции на течение и исход беременности // Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения. 2021. №3. С.54–57. EDN: BNGXDI.
4. Wastnedge E.A.N., Reynolds R.M., van Boeckel S.R., Stock S.J., Denison F.C., Maybin J.A., Critchley H.O.D. Pregnancy and COVID-19 // *Physiol. Rev.* 2021. Vol.101, №1. P.303–318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>
5. Allotey J., Stallings E., Bonet M., Yap M., Chatterjee S., Kew T., Debenham L., Llavall A.C., Dixit A., Zhou D., Balaji R., Lee S.I., Qiu X., Yuan M., Coomar D., Sheikh J., Lawson H., Ansari K., van Wely M., van Leeuwen E. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2020. Vol.370. Article number:m3320. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
6. Матусевич Е.М., Юрьев С.Ю. Особенности течения беременности, родов и перинатальные осложнения, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в Томской области // Бюллетень медицинской науки. 2022. Т.28, №4. С.58–65. <https://doi.org/10.31684/25418475-2022-4-58>
7. Смергина Н.А., Яговкина Н.В., Дворянский С.А., Макарова И.А. Течение беременности на фоне новой коронавирусной инфекции (обзор литературы) // Вятский медицинский вестник. 2025. Т.88, №4. С.87–91. <https://doi.org/10.24412/2220-7880-2025-4-87-91>
8. Böning D., Kuebler W.M., Vogel D., Bloch W. The oxygen dissociation curve of blood in COVID-19-an update // *Front. Med. (Lausanne).* 2023. Vol.10. Article number:1098547. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1098547>
9. Zhang C., Chu H., Pei Y.V., Zhang J. Laboratory effects of COVID-19 infection in pregnant women and their newborns: a systematic review and meta-analysis // *Front. Glob. Women's Health.* 2021. Vol.2. Article number:647072. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2021.647072>
10. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Дорофиенко Н.Н., Довжикова И.В. Прогностическая значимость интерлейкина 6, гипоксией индуцируемого фактора 1 и ферритина в развитии плацентарной недостаточности у беременных с COVID-19 и анемией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.102–110. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-97-102-110>
11. Ефимкова Е.Б., Новикова С.В., Дулаева Е.В., Чечнева М.А., Будыкина Т.С., Игнатъева М.А., Климова И.В., Якубина А.А. Показатели гемостаза у беременных с перенесенной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Российский вестник акушера-гинеколога. 2023. Т.23. №1. С.47–55. <https://doi.org/10.17116/rosakush20232301147>
12. Singh M., Puri M., Choudhary V., Kapur A., Triveni G.S., Gunjan, Patel M., Kumari V. Impact of COVID-19 pandemic on maternofetal outcome in pregnant women with severe anemia // *Indian J. Community Med.* 2023. Vol.48, Iss.4. P.556–561. https://doi.org/10.4103/ijcm.ijcm_428_22
13. Кутепова О.Л., Андриевская И.А. Показатели красной крови и особенности морфологии эритроцитов у беременных с различным течением COVID-19 в третьем триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.54–62. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-92-54-62>
14. Thomas T., Stefanoni D., Dzieciatkowska M., Issaian A., Nemkov T., Hill R.C., Francis R.O., Hudson K.E., Buehler P.W., Zimring J.C., Hod E.A., Hansen K.C., Spitalnik S.L., D'Alessandro A. Evidence of structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients // *J. Proteome Res.* 2020. Vol.19, №11. P.4455–4469. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00606>
15. Зинчук В.В., Глуткина Н.В. Сродство гемоглобина к кислороду при коронавирусной инфекции: новые грани известной проблемы // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2023. Т.109, №12. С.1780–1798. <https://doi.org/10.31857/S0869813923120178>
16. Абрашева М.В., Андреева А.И., Виноградова О.Е., Викторovich Н.Н. Эритроцитарный гемоглобин: виды, значения, альтернативные и дополнительные функции // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2021. №7. С.7–11. <https://doi.org/10.17513/mjpf.13240>
17. Никитина А.Р., Зиякаева К.Р., Каюмова А.Ф., Шамратова В.Г. Оптические и морфометрические характеристики нейтрофилов крови крыс в условиях воздействия медно-цинковой колчеданной руды // Журнал медико-биологических исследований. 2025. Т.13, №2. С.222–232. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z244>
18. Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Кутепова О.Л., Абулдинов А.С., Лязгиан К.С., Жуковская О.В. Способ прогнозирования анемии беременных с COVID-19 пневмонией // Системный анализ в медицине: материалы XVI международной научной конференции / под общ. ред. академика РАН В.П. Колосова. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2022. С.92–95. EDN: ISIFWA.
19. Абулдинов А.С., Андриевская И.А. Клинические показатели красной крови у беременных с бактериальной и COVID-19-ассоциированной внебольничными пневмониями // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып. 84. С.70–76. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-70-76>
20. Kronstein-Wiedemann R., Tausche K., Kolditz M., Teichert M., Thiel J., Koschel D., Tonn T., Künzel S.R. Long-COVID is associated with impaired red blood cell function // *Horm. Metab. Res.* 2024. Vol.56, №4. P.318–323. <https://doi.org/10.1055/a-2186-8108>

REFERENCES

1. Levitus M., Shinker S.A., Colvin M. COVID-19 in the critically III pregnant patient. *Crit. Care Clin.* 2022; 38(3):521–534. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2022.01.003>
2. Narang K., Enninga E.A.L., Gunaratne M.D.S.K., Ibiroga E.R., Trad A.T.A., Elrefaei A., Theiler R.N., Ruano R., Szymanski L.M., Chakraborty R., Garovic V.D. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 during pregnancy: a multidisciplinary review. *Mayo Clin. Proc.* 2020; 95(8):1750–1765. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.011>
3. Kasymova Z.N., Shukurova S.D., Yakubova M.A., Khasanzoda F.A. [Influence on the pregnancy course new coronavirus infection]. *Vestnik poslepdiplomnogo obrazovaniya v sfere zdravooohkraniya = Bulletin of Postgraduate Education in Healthcare* 2021; 3:54–57 (in Russian).
4. Wastnedge E.A.N., Reynolds R.M., van Boeckel S.R., Stock S.J., Denison F.C., Maybin J.A., Critchley H.O.D. Pregnancy and COVID-19. *Physiol. Rev.* 2021; 101(1):303–318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>
5. Allotey J., Stallings E., Bonet M., Yap M., Chatterjee S., Kew, T., Debenham L., Llavall A.C., Dixit A., Zhou D., Balaji R., Lee S.I., Qiu X., Yuan M., Coomar D., Sheikh J., Lawson H., Ansari K., van Wely M., Van Leeuwen E. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370:m3320. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
6. Matusевич E.M., Yuryev S.Yu. [Features of the pregnancy, childbirth and perinatal complications associated with a new coronavirus infection COVID-19 in the Tomsk region]. *Byulleten' meditsinskoy nauki = Bulletin of Medical Science* 2022; 4(28):58–65 (in Russian). <https://doi.org/10.31684/25418475-2022-4-58>
7. Smertina N.A., Yagovkina N.V., Dvoryansky S.A., Makarova I.A. [The course of pregnancy against the background of a new coronavirus infection (a literature review)]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Vyatka Medical Bulletin* 2025; 4(88):87–91 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2220-7880-2025-4-87-91>
8. Böning D., Kuebler W.M., Vogel D., Bloch W. The oxygen dissociation curve of blood in COVID-19—an update. *Front. Med. (Lausanne)* 2023; 10:1098547. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1098547>
9. Zhang C., Chu H., Pei Y.V., Zhang J. Laboratory effects of COVID-19 infection in pregnant women and their newborns: a systematic review and meta-analysis. *Front. Glob. Women's Health* 2021; 2:647072. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2021.647072>
10. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dorofienko N.N., Dovzhikova I.V. [Prognostic significance of interleukin-6, hypoxia-inducible factor-1 and ferritin in the development of placental insufficiency in pregnant women with COVID-19 and anemia]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; 97:102–110 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-97-102-110>
11. Efimkova E.B., Novikova S.V., Dulaeva E.V., Chechneva M.A., Budykina T.S., Ignatyeva M.A., Klimova I.V., Yakubina A.A. [Haemostatic parameters in pregnant women with a new coronavirus infection COVID-19]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetricians and Gynecologist* 2023; 23(1):47–55 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush20232301147>
12. Singh M., Puri M., Choudhary V., Kapur A., Triveni G.S., Gunjan, Patel M., Kumari V. Impact of COVID-19 pandemic on maternofetal outcome in pregnant women with severe anemia. *Indian. J. Community Med.* 2023; 48(4): 556–561. https://doi.org/10.4103/ijcm.ijcm_428_22
13. Kutepova O.L., Andrievskaya I.A. [Red blood cell indices and erythrocyte morphology features in pregnant women with varying courses of COVID19 during the third trimester of pregnancy]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 92:54–62 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-92-54-62>
14. Thomas T., Stefanoni D., Dzieciatkowska M., Issaian A., Nemkov T., Hill R.C., Francis R.O., Hudson K.E., Buehler P.W., Zimring J.C., Hod E.A., Hansen K.C., Spitalnik S.L., D'Alessandro A. Evidence of structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients. *J. Proteome Res.* 2020; 19(11):4455–4469. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00606>
15. Zinchuk V.V., Hlutkina N.V. [Hemoglobin affinity to oxygen during coronavirus infection: new faces of a known problem]. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova = I.M. Sechenov Russian Physiological Journal* 2023; 109(12):1780–1798 (in Russian). <https://doi.org/10.31857/S0869813923120178>
16. Abrasheva M.V., Andreeva A.I., Vinogradova O.E., Viktorovich N.N. [Red blood cell hemoglobin: types, values, alternative and additional functions]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research* 2021; 7:7–11 (in Russian). <https://doi.org/10.17513/mjpf.13240>
17. Nikitina A.R., Ziyakaeva K.R., Kayumova A.F., Shamratova V.G. [Optical and morphometric parameters of neutrophils in rats exposed to copper-zinc pyrite ore]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Biomedical Research* 2025; 13(2):222–232 (in Russian). <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z244>
18. Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Kutepova O.L., Abuldinov A.S., Lyazgiyan K.S., Zhukovskaya O.V. [Method for prediction of anemia in pregnant women with COVID-19 pneumonia. In: Systems Analysis in Medicine: Proceedings of the XVI International Scientific Conference]. Blagoveshchensk; 2022: 92–95 (in Russian).

19. Abul'dinov A.S., Andrievskaya I.A. [Clinical indicators of red blood in pregnant women with bacterial and COVID-19-associated community-acquired pneumonia]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 84:70–76 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-70-76>

20. Kronstein-Wiedemann R., Tausche K., Kolditz M., Teichert M., Thiel J., Koschel D., Tonn T., Künzel S.R. Long-COVID is associated with impaired red blood cell function. *Horm. Metab. Res.* 2024; 56(4):318–323. <https://doi.org/10.1055/a-2186-8108>

Информация об авторах:

Ольга Леонидовна Кутепова, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: helga1509_84@mail.ru

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

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

Татьяна Сергеевна Чурикова, младший 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: churikova97@yandex.ru

Author information:

Ol'ga L. Kutepova, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: helga1509_84@mail.ru

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

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor of FEB RAS, Leading Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Tatyana S. Churikova, MD, 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: churikova97@yandex.ru

Поступила 16.04.2026
Принята к печати 27.05.2026

Received April 16, 2026
Accepted May 27, 2026

УДК 618.3-06(577.125.8:577.121.7:547.295.92/.94)]«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-138-144

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ НАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РАЗВИТИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У БЕРЕМЕННЫХ С COVID-19

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. По мере накопления данных о патогенезе COVID-19 у беременных, особое внимание исследователей фокусируется на дестабилизации различных видов метаболизма, включая нарушения липидного профиля и инициацию окислительного стресса. **Цель.** Сравнительный анализ содержания пальмитиновой и стеариновой насыщенных жирных кислот (НЖК) в плазме периферической крови и определение их роли в развитии окислительного стресса у беременных со среднетяжелым течением COVID-19 во втором триместре. **Материалы и методы.** В исследование типа «случай-контроль» включены 39 женщин с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения во втором триместре (основная группа) и 40 беременных, не болевших COVID-19 ранее и на момент обследования (контрольная группа). В плазме периферической крови спектрофотометрическим методом изучали концентрации первичных (диеновые конъюгаты) и конечных (активные продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой – ТБК-АП) продуктов липопероксидации. Методом иммуноферментного анализа определяли содержание 8-изопростана и общую антиоксидантную способность (АОС). Количественный анализ НЖК выполняли методом газовой хроматографии. **Результаты.** В основной группе было выявлено статистически значимое повышение содержания пальмитиновой (в 1,33 раза; $p < 0,001$) и стеариновой (в 1,34 раза; $p < 0,001$) НЖК на фоне интенсификации процессов перекисного окисления липидов: роста концентрации диеновых конъюгатов (в 1,9 раза; $p < 0,001$), ТБК-АП (в 2 раза; $p < 0,001$) и 8-изопростана (более чем в 2 раза; $p < 0,001$) при одновременном снижении АОС компонентов плазмы в 1,62 раза ($p < 0,001$). Определены сильные прямые корреляционные связи уровней пальмитиновой и стеариновой НЖК с содержанием ТБК-АП ($r_s = 0,72$ и $r_s = 0,68$, соответственно; $p < 0,001$) и 8-изопростаном ($r_s = 0,74$ и $r_s = 0,72$, соответственно; $p < 0,001$). Установлена статистически значимая обратная связь между концентрацией указанных НЖК и АОС ($r_s = -0,70$ и $r_s = -0,67$, соответственно; $p < 0,001$). **Заключение.** Среднетяжелое течение COVID-19 во втором триместре беременности сопровождается статистически значимым повышением концентрации пальмитиновой и стеариновой кислот в плазме периферической крови. Установленные корреляционные взаимосвязи позволяют рассматривать дисбаланс НЖК и прооксидантную нагрузку как единый патогенетический каскад при среднетяжелом течении COVID-19 во втором триместре гестации.

Ключевые слова: беременность, COVID-19, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, окислительный стресс.

ROLE OF CERTAIN SATURATED FATTY ACIDS IN THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19

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

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

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, профессор ДВО РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor of FEB RAS, Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: ishutina-na@mail.ru

Для цитирования:

Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиевко Н.Н. Роль некоторых насыщенных жирных кислот в развитии окислительного стресса у беременных с COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.100. С.138–144. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-138-144

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N. Role of certain saturated fatty acids in the development of oxidative stress in pregnant women with COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (100):138–144 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-138-144

SUMMARY. Introduction. As evidence on the pathogenesis of COVID-19 in pregnancy accumulates, researchers increasingly focus on the destabilization of various metabolic pathways, including lipid profile disturbances and the initiation of oxidative stress. **Aim.** To comparatively analyze plasma concentrations of palmitic and stearic saturated fatty acids (SFAs) and assess their role in the development of oxidative stress in pregnant women with moderate COVID-19 during the second trimester. **Materials and methods.** A case-control study included 39 women in the second trimester with confirmed moderate COVID-19 (main group) and 40 pregnant women with no history of or current SARS-CoV-2 infection (control group). The concentrations of primary (diene conjugates) and end products (thiobarbituric acid-reactive substances, TBARS) of lipid peroxidation were studied in peripheral blood plasma using spectrophotometric methods. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was employed to determine 8-isoprostane levels and total antioxidant capacity (TAC). Quantitative analysis of SFAs was performed by gas chromatography. **Results.** The main group showed statistically significant increases in palmitic acid (1.33-fold; $p < 0.001$) and stearic acid (1.34-fold; $p < 0.001$), alongside intensified lipid peroxidation: elevated diene conjugates (1.9-fold; $p < 0.001$), TBARS (2-fold; $p < 0.001$), and 8-isoprostane (>2 -fold; $p < 0.001$), coupled with a 1.62-fold reduction in plasma TAC ($p < 0.001$). Strong positive correlations were found between palmitic and stearic acid levels and both TBARS ($r_s = 0.72$ and $r_s = 0.68$, respectively; $p < 0.001$) and 8-isoprostane ($r_s = 0.74$ and $r_s = 0.72$, respectively; $p < 0.001$). Statistically significant inverse correlations were also observed between these SFAs and TAC ($r_s = -0.70$ and $r_s = -0.67$, respectively; $p < 0.001$). **Conclusion.** Moderate COVID-19 during the second trimester of pregnancy is associated with a significant elevation in plasma palmitic and stearic acid concentrations. The identified correlations suggest that SFA imbalance and pro-oxidant burden form a unified pathogenetic cascade in moderate COVID-19 during mid-gestation.

Key words: pregnancy, COVID-19, palmitic acid, stearic acid, oxidative stress.

Несмотря на накопленный клинический опыт, COVID-19 представляет серьезную угрозу для беременных, что обусловлено тесной взаимосвязью иммунной системы и обменных процессов в период гестации. Физиологическая метаболическая адаптация, характерная для беременности, может способствовать прогрессированию тяжелых системных нарушений при развитии COVID-19 [1].

Одним из ключевых звеньев патогенеза COVID-19 является системный воспалительный ответ, который взаимосвязан с метаболическими нарушениями [2]. Особое внимание исследователей в последнее время сосредоточено на роли липидного обмена, в частности насыщенных жирных кислот (НЖК) в плазме крови. На сегодняшний день НЖК рассматриваются не только как энергетический субстрат, но и как активные сигнальные молекулы [3]. Доказано, что избыточная концентрация НЖК инициирует работу рецепторов врожденного иммунитета – прежде всего толл-подобных рецепторов (TLR) четвертого типа. Это дает старт сигнальному каскаду с участием ядерного фактора каппа-би (NF- κ B), который запускает цепь воспалительных реакций и закладывает основу для развития липотоксического повреждения тканей [4, 5]. Важную роль в этих нарушениях играет пальмитиновая кислота, которая индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкина (IL)-1 β , IL-6, IL-8) и генерацию активных форм кислорода (АФК), инициируя апоптоз клеток плаценты [6]. В свою очередь, стеариновая кислота дополняет этот каскад, проявляя выраженную цитотоксичность в отношении трофобласта. Её патогенетическое действие реализуется через сочетание окислительного стресса и дисфункции эндоплазматического ретикулума. Это сопровождается резким скачком уровня внутриклеточного кальция, что активирует сигнальные механизмы, программирую-

щие гибель клетки. К ним относятся пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), а также каскад фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и протеинкиназы В (АКТ), которые в совокупности запускают процессы апоптоза [7]. Подобная дестабилизация клеточного гомеостаза нарушает инвазивную и миграционную способность трофобласта, что приобретает критическое значение при COVID-19, выступая фактором прогрессирования системных нарушений. Взаимное отягощение вирусной нагрузки и гиперлипидемии создает «порочный круг», где избыток жирных кислот потенцирует воспаление, сопровождающееся генерацией свободных радикалов [8, 9]. В условиях истощения антиоксидантных систем материнского организма это ведет к массивному повреждению клеточных мембран и деструкции плацентарного барьера, определяя тяжесть акушерских осложнений на фоне инфекции [8, 10].

Несмотря на имеющиеся сведения, роль отдельных НЖК, в частности пальмитиновой и стеариновой, в изменении продукции АФК при COVID-19 у беременных остается изученной не в полной мере. Цель исследования: провести сравнительный анализ содержания пальмитиновой и стеариновой кислот в плазме периферической крови и определить их роль в развитии окислительного стресса у беременных со среднетяжелым течением COVID-19 во втором триместре.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели были сформированы две группы исследования: основная ($n = 39$), в которую были включены женщины с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения и контрольная ($n = 40$) – пациентки, не болевшие COVID-19 ранее и на момент обследования. Диагноз подтверждали на основании актуальных клинико-лаборатор-

ных критериев, включая выявление РНК SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Сравнимые группы были однородны по основным характеристикам: возраст – $26,3 \pm 4,9$ (основная группа) и $27,1 \pm 4,6$ года (контрольная группа); срок гестации на момент заболевания – $19,9 \pm 1,4$ и $19,8 \pm 1,3$ недель, соответственно. Также группы не имели существенных различий по соматическому статусу и акушерскому анамнезу.

Клиническая часть работы, включая сбор биоматериала, выполнялась на базе пульмонологического отделения и инфекционного госпиталя Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница». Последующие биохимические анализы и формирование исследуемых групп осуществлялись в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ДНЦ ФПД.

Критерии включения в основную группу: срок беременности 18–22 недели; одноплодная спонтанная беременность; клиническая картина респираторного заболевания и лабораторное подтверждение наличия РНК SARS-CoV-2. Критерии включения в контрольную группу: срок беременности 18–22 недели; спонтанная одноплодная беременность, не осложненная COVID-19; отсутствие респираторных инфекций и других инфекционно-воспалительных заболеваний во время текущей беременности. Критерии исключения из обеих групп: гестационный срок менее 18 недель и более 22 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.

Материалом для исследования явилась плазма венозной крови, взятая однократно натошак из локтевой вены в стандартные вакуумные системы, содержащие коагулянт – этилендиаминтетрауксусную кислоту (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd., Китай).

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по уровню накопления его продуктов: первичных (диеновые конъюгаты – ДК) [11] и конечных (активные продукты тиобарбитуровой кислоты – ТБК-АП) [12] спектрофотометрическим методом с использованием микропланшетного детектора CLARIOstar (BMG LABTECH, Германия). Исследование концентрации 8-изопростана и общую антиоксидантную способность (АОС) компонентов плазмы осуществляли методом иммуноферментного анализа на фотометре «StatFax-2100» (Awareness Technology, США) с помощью диагностических наборов реагентов

«Cayman Chemical» (США).

Экстракцию общей фракции липидов из плазмы крови проводили по методу J. Folch [13]. Количественное определение метиловых эфиров пальмитиновой и стеариновой НЖК выполняли методом газовой хроматографии на хроматографе «Кристаллюкс-4000М» (Россия). Подготовку пробы (метилование НЖК) осуществляли путем микро-трансэстерификации липидных экстрактов по методу J.P. Carreau и J.P. Dubacq [14]. Обработку данных и идентификацию пиков осуществляли методом сопоставления времен удерживания со стандартами Supelco (Sigma-Aldrich, США) с использованием программного комплекса «NetChrom» версии 2.1 (НПФ «Мета-хром», Россия). Содержание жирных кислот выражали в процентах от общей суммы идентифицированных метиловых эфиров.

Протокол исследования соответствовал положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.). Программа работы получила официальное одобрение Локального комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол № 141-ФТ от 16.12.2021).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistica v.23.0 (США). Размер выборки определялся фактическим числом пациенток, соответствовавших критериям включения в дизайн исследования. Проверку типа распределения количественных данных осуществляли с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для межгрупповых сравнений использовали параметрический t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) или непараметрический U-критерий Манна-Уитни (в случае отклонения от нормального распределения). Количественные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), либо в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q25; Q75]$). Взаимосвязи между количественными показателями оценивали методом корреляционного анализа по Спирмену. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно представленным ниже данным, среднетяжелое течение COVID-19 во втором триместре гестации ассоциировано с характерными сдвигами в окислительно-восстановительном статусе и изменением уровня НЖК, что подтверждает развитие оксидативного стресса и метаболических нарушений у беременных.

В группе женщин с COVID-19 отмечалось статистически значимое увеличение концентрации пальмитиновой кислоты в плазме периферической крови в 1,33 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (табл.). Схожая динамика изменений наблюдалась и для стеариновой кислоты, количество которой в плазме периферической крови женщин основной

группы повышалась в 1,34 раза ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы ($p < 0,001$).

Таблица

Показатели пальмитиновой, стеариновой насыщенных жирных кислот, активность процессов ПОЛ-АОС у беременных исследуемых групп, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p
Пальмитиновая кислота, %	22,82 [22,52; 23,12]	30,32 [29,80; 30,84]	< 0,001
Стеариновая кислота, %	11,40 [10,86; 11,94]	15,25 [14,50; 16,0]	< 0,001
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	3,27 [3,20; 3,34]	6,32 [6,02; 6,45]	< 0,001
ТБК-активные продукты, ммоль/л	9,53 [9,29; 9,78]	20,72 [20,33; 21,12]	< 0,001
8-изопростан, пг/мл	174,67 [171,72; 177,62]	372,55 [369,22; 375,86]	< 0,001
Общая антиоксидантная способность, ммоль/л	2,52 [2,47; 2,56]	1,55 [1,50; 1,59]	< 0,001

Как уже говорилось ранее, увеличение концентрации НЖК в периферической крови беременных женщин с COVID-19 может становиться пусковым фактором для интенсификации процессов ПОЛ и развития окислительного стресса. Важная роль в данном процессе принадлежит пальмитиновой кислоте, которая запускает воспалительный ответ двумя путями. С одной стороны, пальмитиновая кислота служит источником образования АФК и накопления диацилглицеролов, которые через активацию протеинкиназы С опосредуют экспрессию главного фактора воспаления – NF-κB. Второй механизм заключается в прямой передаче сигнала: связываясь с рецепторным комплексом клеток (который включает TLR4, скэвенджер-рецептор класса В типа 2, также известный как жирнокислотная транслоказа, и рецептор свободных жирных кислот 1), пальмитат активирует внутриклеточные пути PI3K и фосфолипазы С. Эти пути выступают мощными стимуляторами выработки NF-κB [15]. Таким образом, избыток пальмитиновой кислоты не просто создает субстрат для окисления, но и поддерживает системное воспаление на клеточном уровне, увеличивая риск акушерских осложнений.

Следующим этапом нашего исследования стало изучение процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты. Сравнительный анализ показал статистически значимую однонаправленную динамику всех анализируемых маркеров окислительного стресса. Так, у женщин основной группы содержание первичных продуктов – ДК в плазме периферической крови в 1,9 раз ($p < 0,001$) превышало аналогичный показатель в контрольной группе (табл.). Высокая реакционная способность первичных продуктов ПОЛ и их быстрая трансформация в более стабильные метаболиты объясняют значительное накопление вторичных соединений у беременных женщин в основной группе. В частности, двукратное увеличение уровня продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой ($p < 0,001$), подтверждает деструкцию липидов. Это служит индикатором раннего включения процессов перекисного окисления в меха-

низмы структурно-функционального повреждения эндотелия сосудов и дестабилизации плацентарного барьера у беременных с COVID-19. Параллельно с ростом ТБК-АП зафиксировано резкое увеличение содержания 8-изопростана, уровень которого в плазме периферической крови у беременных основной группы более чем в два раза превысил аналогичный показатель в контрольной группе ($p < 0,001$). Являясь продуктом свободно-радикального окисления арахидоновой кислоты, 8-изопростан обладает мощным сосудосуживающим действием. Это позволяет рассматривать повышение его концентрации в периферической крови как фактор, потенциально отягощающий сосудистые нарушения и микроциркуляторные расстройства в бронхолегочной системе [16].

Интенсивность процессов ПОЛ в организме регулируется состоянием антиоксидантной защиты. У пациенток основной группы было выявлено снижение АОС в 1,62 раза ($p < 0,001$) относительно аналогичного показателя контрольной группы. Подобная динамика свидетельствует о глубоком дисбалансе в системе ПОЛ-АОС, обусловленном чрезмерной прооксидантной нагрузкой на фоне функциональной недостаточности антиоксидантных механизмов.

Для оценки взаимосвязи между изменениями липидного состава и интенсивностью процессов липопероксидации был проведен корреляционный анализ, который выявил наличие значимых связей между уровнем НЖК (пальмитиновой и стеариновой) и исследуемыми маркерами окислительного стресса. В частности, были установлены сильные прямые связи концентрации пальмитиновой кислоты с содержанием ТБК-АП ($r_s = 0,72$; $p < 0,001$) и 8-изопростаном ($r_s = 0,74$; $p < 0,001$) и обратную связь с показателем общая АОС ($r_s = -0,70$; $p < 0,001$). Схожая тенденция прослеживалась и для стеариновой кислоты, содержание которой прямо коррелировало с концентрацией ТБК-АП ($r_s = 0,68$; $p < 0,001$) и 8-изопростаном ($r_s = 0,72$; $p < 0,001$), а также имело обратную сопряженность с уровнем АОС ($r_s = -0,67$; $p < 0,001$).

Установленная корреляционная направленность связей отражает истощение АОС плазмы периферической крови на фоне развития окислительного стресса и липотоксичности. Данный процесс может быть обусловлен способностью пальмитиновой кислоты нарушать структуру мембран, активировать TLR4 рецепторы и провоцировать стресс эндоплазматического ретикулума [15, 16], что определяет накопление данной кислоты при COVID-19 как ключевое звено системной патологии [17]. Повышение уровня стеариновой кислоты, в свою очередь, переключает сигнальные пути MAPK и PI3K/AKT с пролиферации на апоптоз. В отличие от пальмитиновой кислоты, избыток стеариновой кислоты выступает прямым предиктором деструкции трофобласта и эндотелиального барьера [18, 19]. Процесс реализуется через нарушение кальциевого гомеостаза и блокировку миграции клеток, что подавляет регенераторный потенциал тканей [19]. В условиях вирусной нагрузки подобная избирательная токсичность препятствует восстановлению плаценты, что, по нашему мнению, может лежать в основе развития структурно-функциональной недостаточности плацентарного барьера при COVID-19. Таким образом, совокупность выявленных метаболических сдвигов и их тесная корреляционная взаимосвязь доказывают патогенетическую сопряженность накопления НЖК с интенсивностью оксидативного повреждения и недостаточностью защитных систем, что, может создавать условия для деструкции клеточных мембран и осложняет течение беременности при COVID-19.

Заключение

Проведенное исследование позволило установить, что у беременных со среднетяжелым течением COVID-19 во втором триместре наблюдается повышение концентрации пальмитиновой и стеариновой НЖК в плазме периферической крови. Рост концентрации данных кислот, по нашему мнению, выступает пусковым механизмом процессов ПОЛ, что подтверждается резким увеличением содержания ДК, ТБК-АП и 8-изопростаглана на фоне истощения антиоксидантного потенциала плазмы. Установленные корреляционные взаимосвязи позволяют рассматривать дисбаланс НЖК и прооксидантную нагрузку как единый патогенетический каскад при среднетяжелом течении COVID-19 во втором триместре гестации.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 126031018627-7)

Funding Sources

The study was carried out under the State Assignment (No. 126031018627-7)

ЛИТЕРАТУРА

1. Комилова М.О., Зуфарова Ш.А., Юлдашева А.С. Особенности течения вирусной инфекции COVID-19 при беременности // Экономика и социум. 2022. №2-2(93). С.705–710. EDN: CLZLCK.
2. Sun G., Zhang Y., Liao Q., Cheng Y. Blood test results of pregnant covid-19 patients: an updated case-control study // Front. Cell Infect. Microbiol. 2020. Vol.10. Article number:560899. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.560899>
3. Ma Y., Nenkov M., Chen Y., Press A.T., Kaemmerer E., Gassler N. Fatty acid metabolism and acyl-CoA synthetases in the liver-gut axis // World J. Hepatol. 2021. Vol.13, №11. P.1512–1533. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i11.1512>
4. Korbecki J., Bajdak-Rusinek K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: an overview of molecular mechanisms // Inflamm. Res. 2019. Vol.68, №11. P.915–932. <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01273-5>
5. Lambertucci R.H., Leandro C.G., Vinolo M.A., Nachbar R.T., Dos Reis Silveira L., Hirabara S.M., Curi R., Pithon-Curi T.C. The effects of palmitic acid on nitric oxide production by rat skeletal muscle: mechanism via superoxide and iNOS activation // Cell Physiol. Biochem. 2012. Vol.30, №5. P.1169–1180. <https://doi.org/10.1159/000343307>. Erratum in: Cell Physiol. Biochem. 2013. Vol.31, №1. P.14.
6. Sacks D., Baxter B., Campbell B.C.V., Carpenter J.S., Cognard C., Dippel D., Eesa M., Fischer U., Hausegger K., Hirsch J.A., Shazam Hussain M., Jansen O., Jayaraman M.V., Khalessi A.A., Kluck B.W., Lavine S., Meyers P.M., Ramee S., Rüfenacht D.A., Schirmer C.M., Vorwerk D. Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke // Int. J. Stroke. 2018. Vol. 6. P.612–632. <https://doi.org/10.1177/1747493018778713>
7. Yang C., Lim W., Bazer F.W., Song G. Oleic acid stimulation of motility of human extravillous trophoblast cells is mediated by stearoyl-CoA desaturase-1 activity // Mol. Hum. Reprod. 2017. Vol.23, №11. P.755–770. <https://doi.org/10.1093/molehr/gax051>
8. Bicanin Ilic M., Nikolic Turnic T., Ilic I., Nikolov A., Mujkovic S., Rakic D., Jovic N., Arsenijevic N., Mitrovic S., Spasojevic M., Savic J., Mihajlovic K., Jeremic N., Joksimovic Jovic J., Pindovic B., Balovic G., Dimitrijevic A. SARS-CoV-2 infection and its association with maternal and fetal redox status and outcomes: a prospective clinical study // J. Clin. Med. 2025. Vol.14, №5. Article number:1555. <https://doi.org/10.3390/jcm14051555>
9. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Кривошекова Н.А. Характеристика процессов перекисного окисления ли-

пидов и антиоксидантной защиты у рожениц при COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып. 91. С.84–89. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-84-89>

10. Nobrega G.M., McColl E.R., Antolini-Tavares A., Souza R.T., Cecatti J.G., Costa M.L., Mysorekar I.U. Placentas from SARS-CoV-2 infection during pregnancy exhibit foci of oxidative stress and DNA damage // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2025. Vol.93, №1. Article number:e70034. <https://doi.org/10.1111/aji.70034>

11. Орел Н.М. Биохимия мембран. Минск: БГУ, 2010. 28 с.

12. Гаврилов В.Г., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопросы медицинской химии.* 1987. Т. 33, № 1. С. 118–122. EDN: SMPWZH.

13. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues // *J. Biol. Chem.* 1957. Vol. 226, Iss.1. P.497–509. PMID: 13428781.

14. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts // *J. Chromatogr. A.* 1978. Vol.151, Iss.3. P.384–390. [https://doi.org/10.1016/S00219673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S00219673(00)88356-9)

15. Ceja-Galicia Z.A., Cespedes-Acuña C.L.A., El-Hafidi M. Protection strategies against palmitic acid-induced lipotoxicity in metabolic syndrome and related diseases // *Int. J. Mol Sci.* 2025. Vol.26, №2. Article number:788. <https://doi.org/10.3390/ijms26020788>

16. Montuschi P., Corradi M., Ciabattini G., Nightingale J., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999 Vol.160, №1. P.216–220. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.1.9809140>

17. Kuang H., Sun X., Liu Y., Tang M., Wei Y., Shi Y., Li R., Xiao G., Kang J., Wang F., Peng J., Xu H., Zhou F. Palmitic acid-induced ferroptosis via CD36 activates ER stress to break calcium-iron balance in colon cancer cells // *FEBS J.* 2023 Vol.290, №14. P.3664–3687. <https://doi.org/10.1111/febs.16772>

18. Chong M.F., Hodson L., Bickerton A.S., Roberts R., Neville M., Karpe F., Frayn K.N., Fielding BA. Parallel activation of de novo lipogenesis and stearoyl-CoA desaturase activity after 3 d of high-carbohydrate feeding // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol.87, №4. P.817–823. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.817>

19. Gomes K.P., Korodimas J., Liu E., Patel N., Yang X., Goruk S., Munhoz J., Field C.J., Gibson S.B. Saturated fatty acids induce lipotoxicity in lymphatic endothelial cells contributing to secondary lymphedema development // *EMBO Mol. Med.* 2025. Vol.17, №9. P.2384–2408. <https://doi.org/10.1038/s44321-025-00286-4>

REFERENCES

1. Komilova M.O., Zufarova Sh.A., Yuldasheva A.S. [Features of the course of COVID-19 viral infection during pregnancy]. *Ekonomika i sotsium* 2022; 2-2(93):705–710 (in Russian).

2. Sun G., Zhang Y., Liao Q., Cheng Y. Blood test results of pregnant covid-19 patients: an updated case-control study. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2020; 10:560899. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.560899>

3. Ma Y., Nenkov M., Chen Y., Press A.T., Kaemmerer E., Gassler N. Fatty acid metabolism and acyl-CoA synthetases in the liver-gut axis. *World J. Hepatol.* 2021; 13(11):1512–1533. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i11.1512>

4. Korbecki J., Bajdak-Rusinek K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: an overview of molecular mechanisms. *Inflamm. Res.* 2019; 68(11):915–932. <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01273-5>

5. Lambertucci R.H., Leandro C.G., Vinolo M.A., Nachbar R.T., Dos Reis Silveira L., Hirabara S.M., Curi R., Pithon-Curi T.C. The effects of palmitic acid on nitric oxide production by rat skeletal muscle: mechanism via superoxide and iNOS activation. *Cell Physiol. Biochem.* 2012; 30(5):1169–1180. <https://doi.org/10.1159/000343307>. Erratum in: *Cell Physiol. Biochem.* 2013; 31(1):14. PMID: 23171868.

6. Sacks D., Baxter B., Campbell B.C.V., Carpenter J.S., Cognard C., Dippel D., Eesa M., Fischer U., Hausegger K., Hirsch J.A., Shazam Hussain M., Jansen O., Jayaraman M.V., Khalessi A.A., Kluck B.W., Lavine S., Meyers P.M., Ramee S., Rüfenacht D.A., Schirmer C.M., Vorwerk D. Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke. *Int. J. Stroke.* 2018; 6:612–632. <https://doi.org/10.1177/1747493018778713>

7. Yang C., Lim W., Bazer F.W., Song G. Oleic acid stimulation of motility of human extravillous trophoblast cells is mediated by stearoyl-CoA desaturase-1 activity. *Mol. Hum. Reprod.* 2017; 23(11):755–770. <https://doi.org/10.1093/molehr/gax051>

8. Bicanin Ilic M., Nikolic Turnic T., Ilic I., Nikolov A., Mujkovic S., Rakic D., Jovic N., Arsenijevic N., Mitrovic S., Spasojevic M., Savic J., Mihajlovic K., Jeremic N., Joksimovic Jovic J., Pindovic B., Balovic G., Dimitrijevic A. SARS-CoV-2 infection and its association with maternal and fetal redox status and outcomes: a prospective clinical study. *J. Clin. Med.* 2025; 14(5):1555. <https://doi.org/10.3390/jcm14051555>

9. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Krivoschekova N.A. [Characterization of lipid peroxidation processes and antioxidant defense in parturients with COVID-19]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathol-*

ogy of Respiration 2024; 91:84–89 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-84-89>

10. Nobrega G.M., McColl E.R., Antolini-Tavares A., Souza R.T., Cecatti J.G., Costa M.L., Mysorekar I.U. Placentas from SARS-CoV-2 infection during pregnancy exhibit foci of oxidative stress and DNA damage. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2025; 93(1):e70034. <https://doi.org/10.1111/aji.70034>

11. Orel N.M. [Biochemistry of membranes: method allowance]: Minsk: Belorusskiy gosudarstvennyy universitet; 2010 (in Russian).

12. Gavrilov V.G., Gavrilova A.R., Mazhul L.M. [Analiz methods for determining lipid peroxidation products in the blood serum test with thiobarbituric acid]. *Voprosy medicinskoj khimii = Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry* 1987; 33(1):118–122 (in Russian).

13. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 1957; 226(1):497–509. PMID: 13428781

14. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts. *J. Chromatogr. A.* 1978; 151(3):384–390. [https://doi.org/10.1016/S00219673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S00219673(00)88356-9)

15. Ceja-Galicia Z.A., Cespedes-Acuña C.L.A., El-Hafidi M. Protection strategies against palmitic acid-induced lipotoxicity in metabolic syndrome and related diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26(2):788. <https://doi.org/10.3390/ijms26020788>

16. Montuschi P., Corradi M., Ciabattini G., Nightingale J., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160(1): 216–220. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.1.9809140>

17. Kuang H., Sun X., Liu Y., Tang M., Wei Y., Shi Y., Li R., Xiao G., Kang J., Wang F., Peng J., Xu H., Zhou F. Palmitic acid-induced ferroptosis via CD36 activates ER stress to break calcium-iron balance in colon cancer cells. *FEBS J.* 2023; 290(14):3664–3687. <https://doi.org/10.1111/febs.16772>

18. Chong M.F., Hodson L., Bickerton A.S., Roberts R., Neville M., Karpe F., Frayn K.N., Fielding BA. Parallel activation of de novo lipogenesis and stearoyl-CoA desaturase activity after 3 d of high-carbohydrate feeding. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87(4):817–823. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.817>

19. Gomes K.P., Korodimas J., Liu E., Patel N., Yang X., Goruk S., Munhoz J., Field C.J., Gibson SB. Saturated fatty acids induce lipotoxicity in lymphatic endothelial cells contributing to secondary lymphedema development. *EMBO Mol. Med.* 2025; 17(9):2384–2408. <https://doi.org/10.1038/s44321-025-00286-4>

Информация об авторах:

Author information:

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

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

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

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 05.04.2026
Принята к печати 27.05.2026

Received April 05, 2026
Accepted May 27, 2026

УДК 615.277.3:616-006.448

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-145-155

ПРИМЕНЕНИЕ ДАРАТУМУМАБА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

В.В.Войцеховский¹, Т.В.Есенина², Е.А.Филатова², Н.А.Федорова², Ю.А.Корнилович¹, В.Р.Шелестова¹,
Е.И.Беляева¹, К.Ж.Саидова¹, С.В.Ищенко¹, Ю.Н.Глызина¹, Т.В.Шешера¹, В.А.Богданович¹,
В.С.Стрельникова¹, И.С.Кузнецов¹

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

²Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ. Введение. Множественная миелома (ММ) является одним из самых распространенных гемобластозов. **Цель.** Демонстрация возможностей применения таргетного моноклонального антитела – даратумумаба у пациентов с впервые выявленной ММ. **Материалы и методы.** Приведены два собственных клинических наблюдения, демонстрирующих эффективность и безопасность режимов на основе даратумумаба у пациентов с впервые выявленной ММ. **Результаты.** Пациенты получили лечение в первой линии с включением даратумумаба. У первого пациента терапия была начата по протоколу Dara-Vd (даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон), у второй пациентки – Dara-Rd (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон). Выбор схемы определялся исходным статусом и наличием остеодеструктивного синдрома. У обоих был достигнут частичный ответ, после чего выполнена аутологичная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток (ауто-ТСКГК), а в дальнейшем проведено консолидирующее лечение с использованием даратумумаб-содержащих протоколов. После чего была достигнута полная ремиссия ММ. **Заключение.** Представленные клинические случаи иллюстрируют высокую эффективность даратумумаба в первой линии ММ у кандидатов на ауто-ТСКГК, возможность достижения ответа после 3–6 циклов терапии.

Ключевые слова: множественная миелома, даратумумаб, первая линия терапии.

USE OF DARATUMUMAB IN FIRST-LINE THERAPY FOR MULTIPLE MYELOMA

V.V.Voytsekhovskiy¹, T.V.Yesenina², E.A.Filatova², N.A.Fedorova², Yu.A. Kornilovich¹, V.R.Shelestova¹,
E.I.Belyaeva¹, K.Zh.Saidova¹, S.V.Ishchenko¹, Yu.N.Glyzina¹, T.V.Sheshera¹, V.A.Bogdanovich¹, V.S.Strelnikova¹,
I.S.Kuznetsov¹

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

²Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Multiple myeloma (MM) is one of the most common hematologic malignancies. **Aim.** To demonstrate the potential of using the targeted monoclonal antibody daratumumab in patients with newly diagnosed MM. **Materials and methods.** Two clinical cases illustrating the efficacy and safety of daratumumab-based regimens in newly diagnosed MM are presented. **Results.** Both patients received first-line therapy including daratumumab. The first patient was treated according to the Dara-Vd protocol (daratumumab, bortezomib, dexamethasone), while the second re-

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии имени профессора Ю.С. Ландышева, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, DSc. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course named after Professor Yu.S. Landyshev, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Для цитирования:

Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Филатова Е.А., Федорова Н.А., Корнилович Ю.А., Шелестова В.Р., Беляева Е.И., Саидова К.Ж., Ищенко С.В., Глызина Ю.Н., Шешера Т.В., Богданович В.А., Стрельникова В.С., Кузнецов И.С. Применение даратумумаба в первой линии терапии множественной миеломы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.100. С. 145–155. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-145-155

For citation:

Voytsekhovskiy V.V., Yesenina T.V., Filatova E.A., Fedorova N.A., Kornilovich Yu.A., Shelestova V.R., Belyaeva E.I., Saidova K.Zh., Ishchenko S.V., Glyzina Yu.N., Sheshera T.V., Bogdanovich V.A., Strelnikova V.S., Kuznetsov I.S. Use of daratumumab in first-line therapy for multiple myeloma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (100):145–155 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-145-155

ceived Dara-Rd (daratumumab, lenalidomide, dexamethasone). The choice of regimen was guided by baseline disease status and the presence of osteolytic bone lesions. Both patients achieved a partial response, followed by autologous stem cell transplantation (aHSCT). Subsequently, consolidation therapy with daratumumab-containing protocols was administered, resulting in complete remission of MM. **Conclusion.** These clinical cases illustrate the high efficacy of daratumumab in first-line treatment of MM in aHSCT-eligible patients and the possibility of achieving a response after 3–6 cycles of therapy.

Key words: multiple myeloma, daratumumab, first-line therapy.

Множественная миелома (ММ) представляет собой злокачественное новообразование из В-лимфоцитов, гистологическую основу которого формируют плазмациты, синтезирующие моноклональный иммуноглобулин [1]. Удельный вес этой патологии в общей структуре онкозаболеваний составляет порядка 1%, а среди злокачественных поражений лимфоидной и кровяной тканей – от 10 до 15% [1]. Наибольшая вероятность развития заболевания отмечается у пациентов старших возрастных групп: средний возраст манифестации процесса приближается к 70 годам, а доля больных младше 40 лет не превышает двух процентов [1]. Первичная заболеваемость ММ в России составляет в среднем 2,0 случая на 100 тыс. населения [2].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые благодаря применению ингибиторов протеасом (бортезомиб, карфилзомиб) и иммуномодулирующих препаратов (леналидомид, помалидомид) заболевание остается неизлечимым. Прорывом в терапии стало появление таргетных иммунных препаратов, в частности, моноклональных антител [3]. Даратумумаб (торговое название «Дарзалекс») – первое моноклональное антитело (IgG1 kappa (immunoglobulin G, subclass 1, kappa light chain), одобренное для лечения ММ, нацеленное на белок CD38. Последний представляет собой трансмембранный гликопротеин, который интенсивно экспрессируется на поверхности злокачественных плазматических клеток при ММ, тогда как на нормальных клетках лимфоидной и миелоидной линий его экспрессия низкая. Это делает CD38 идеальной мишенью для иммунотерапии. Механизм действия даратумумаба охватывает множество компонентов [4]:

1) антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (ADCC), когда антитело связывается с CD38 на миеломной клетке и привлекает эффекторные иммунные клетки (NK-клетки), которые уничтожают мишень;

2) комплемент-зависимая цитотоксичность (CDC) – активация каскада комплемента приводит к образованию мембрано-атакующего комплекса и лизису клетки;

3) антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) – макрофаги фагоцитируют опухолевые клетки, опсонизированные антителами;

4) апоптоз – прямое связывание даратумумаба может индуцировать апоптоз опухолевых клеток;

5) иммуномодуляция – даратумумаб элиминирует CD38-позитивные иммуносупрессорные клетки (на-

пример, регуляторные Т-клетки и В-клетки), тем самым восстанавливая противоопухолевый иммунный ответ.

Применение даратумумаба прошло путь от использования при рефрактерных формах ММ до внедрения в первую линию лечения. Первые клинические испытания проводились на пациентах с рецидивирующим и устойчивым течением заболевания. Ранние исследования [4, 5] продемонстрировали впечатляющую эффективность препарата в качестве моноагента у пациентов с большим количеством предшествующих курсов, не ответивших на ингибиторы протеасом и иммуномодуляторы. Общая частота ответа составила около 30%, что стало революционным показателем для самостоятельного назначения в популяции с множественной резистентностью ко многим линиям терапии. В рандомизированном исследовании III фазы POLLUX было проведено сравнение трехкомпонентной комбинации даратумумаба с леналидомидом и дексаметазоном (Dara-Rd) с комбинацией леналидомида и дексаметазона (Rd). Добавление даратумумаба снизило риск прогрессирования заболевания или смерти на 63% [6]. В исследовании CASTOR (фаза III) проводилось сравнение схемы даратумумаба с бортезомибом и дексаметазоном (Dara-Vd) и двух компонентной комбинации бортезомиба и дексаметазона (Vd). Результаты показали значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в пользу группы препаратов с даратумумабом [7]. Успех в поздних линиях терапии привел к проведению исследований препарата в первой линии терапии ММ. Исследование ALCYONE (фаза III) проводилось у пожилых пациентов, которым не планировалось проведение аутологичной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (ауто-ТСКГК). Комбинация даратумумаба с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (Dara-VMP) значительно превзошла стандартную терапию VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон) по частоте полных ответов и общей выживаемости [8]. Также для неподлежащих аутологичной трансплантации пациентов проведено исследование MAIA (фаза III), в котором схема даратумумаба с леналидомидом и дексаметазоном (Dara-Rd) продемонстрировала клинически значимые показатели выживаемости, став новым стандартом для этой категории больных [9]. Для пациентов с впервые выявленной ММ, подходящих для аутологичной трансплантации стволовых клеток, было организовано исследование CASSIOPEIA (фаза III), в котором изучалась комбинация даратумумаба с бортезомибом, та-

лидомидом и дексаметазоном (Dara-VTd) в индукции и консолидации. Добавление даратумумаба увеличило частоту строгих полных ответов и улучшило ВБП [10]. Исследование даратумумаба в комбинации с леналидомидом, бортезомибом и дексаметазоном (Dara-VRd) у пациентов, подлежащих ауто-ТСГК (GRIFFIN, фаза II), подтвердило высокую эффективность и безопасность его применения [11]. Недавно представленные данные исследования PERSEUS (фаза III) подтвердили превосходство протокола Dara-VRd над VRd, что закрепило позиции даратумумаба в терапии первой линии для кандидатов на ауто-ТСГК [12].

На сегодняшний день спектр применения даратумумаба расширился за счет внедрения лекарственной формы для подкожного введения и новых схем комбинированной терапии. Исследование COLUMBA (фаза III) показало, что подкожная инъекция даратумумаба не уступает внутривенной по эффективности и фармакокинетике, но значительно снижает время введения и частоту инфузионных реакций [13]. Изучается добавление даратумумаба к новейшим агентам, таким как селективные ингибиторы экспорта ядра (селинексор) или биспецифические антитела, для преодоления множественной лекарственной устойчивости.

Сегодня целью лечения становится не просто «полный ответ», а MRD-отрицательный статус (MRD – minimal residual disease, минимальная остаточная болезнь). Все больше исследований (MAIA, POLLUX) включают достижение MRD-негативности как ключевую конечную точку. Данные показывают, что добавление даратумумаба значительно увеличивает долю пациентов, достигающих MRD-негативности (чувствительность 10^{-5}), что коррелирует с улучшением долгосрочных исходов [6, 9].

Профиль безопасности даратумумаба хорошо охарактеризован в современной литературе [1, 6]. Инфузионные реакции наиболее часты при первом введении (около 40–50%) [1, 6]. Переход на подкожную форму даратумумаба в исследовании COLUMBA позволил не только сократить время процедуры, но и значимо снизить частоту инфузионных реакций (с 34,5% до 12,7%), большинство из которых ограничивались 1–2 степенью тяжести и наблюдались преимущественно при первом введении [13].

Повышенный риск респираторных инфекций отмечается в основном из-за прогрессирования гипогаммаглобулинемии. Согласно актуальным протоколам ведения пациентов с ММ, рекомендуется строгое соблюдение графика вакцинации (включая прививки от пневмококка, сезонного гриппа и COVID-19), как неотъемлемой части сопроводительной терапии [1]. Гематологическая токсичность (нейтропения и тромбоцитопения) встречается часто, но успешно корректируются.

Несмотря на высокую эффективность препарата, возможна первичная или приобретенная резистентность. Литературные данные [14] указывают на несколько механизмов:

- снижение плотности экспрессии CD38 на поверхности миеломных клеток;
- коэкспрессия комплементарных ингибиторов (например, CD55, CD59), блокирующих CDC;
- дефекты в эффекторных клетках иммунной системы (истощение пула NK-клеток).

Кроме этого, изучаются возможности комбинации даратумумаба с CAR-T-терапией и биспецифическими антителами [15, 16]. Таким образом, использование даратумумаба произвело значительные изменения в лечении ММ, текущие исследования продолжают расширять границы его применения, двигаясь к достижению функционального излечения [17].

Цель публикации наблюдений – обмен клиническим опытом применения инновационных методов лечения у пациентов с множественной миеломой в случаях, когда использование даратумумаба в рамках терапии первой линии позволило в короткие сроки достичь удовлетворительного ответа и выполнить аутологичную трансплантацию стволовых гемопоэтических клеток.

В качестве примера приводим личные наблюдения применения комбинаций с даратумумабом в первой линии терапии ММ.

Клиническое наблюдение 1

Пациент М., 1962 г.р. Диагноз. Множественная миелома, протекающая с гиперпротеинемией, секрецией IgG/каппа (М-градиент, 37,6 г/л), IIIA стадия по классификации B. Durie, S. Salmon [18], III стадия по системе ISS (International Staging System) [19]. Полихимиотерапия по протоколу Dara-Vd. Частичная ремиссия от апреля 2025 г. Курс химиомобилизации DCEP (27.05.2025), аферез периферических стволовых гемопоэтических клеток (СГК) произведен 10.06.2025. Курс противорецидивной полихимиотерапии по протоколу Dara-Rd. АутоТСГК выполнена 15.10.2025. Консолидирующая терапия – Dara-VRd. Полная ремиссия констатирована в марте 2026 г. Поддерживающая терапия леналидомидом.

Анамнез. Первичная госпитализация в гематологическое отделение ГАУЗ АО «АОКБ» (г. Благовещенск) в феврале 2025 г. Пациент предъявлял жалобы на сильную усталость и падение работоспособности на протяжении полутора-двух месяцев. Обследование выявило значительное ускорение СОЭ (56 мм в час) и повышение уровня общего белка более 100 г/л. По данным стеральной пункции от 27.02.2025 количество плазматических клеток составило 31,4%, что послужило основанием для направления в стационар с диагнозом ММ.

Первичный осмотр. Общее состояние удовлетворительное, телосложение нормостеническое, положение активное. Кожа и слизистые бледные, без геморрагий. Лимфоузлы пальпаторно не более 1 см в диаметре. Мышечная и костно-суставная системы без видимых дефектов, щитовидная железа не увеличена. Грудная клетка цилиндрическая, частота дыхательных движе-

ний (ЧДД) – 20 в минуту, дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. Верхушечный толчок в пятом межреберье, тоны приглушены, систолический шум на верхушке, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80 ударов в минуту, артериальное давление (АД) – 140 и 90 мм. рт. ст. Язык чистый, глотание не было нарушено, живот мягкий и безболезненный. Печень не выступала из-под края реберной дуги, селезенка пальпаторно не определялась. Мочеотделение свободное, отеков не было.

Лабораторные данные при поступлении:

Клинический анализ крови: эритроциты – $3,86 \times 10^{12}/л$ (референсные значения у мужчин – $4,2\text{--}5,6 \times 10^{12}/л$), гемоглобин – 121 г/л (референсные значения у мужчин – 130–160 г/л), лейкоциты – $6,5 \times 10^9/л$ (референсные значения – $4,0\text{--}9,0 \times 10^9/л$), палочкоядерные – 5% (референсные значения – 0–5%), сегментоядерные – 56% (референсные значения – 45–70%), лимфоциты – 25% (референсные значения – 18–40%), моноциты – 11% (референсные значения 3–11%), эозинофилы – 4% (референсные значения – 0–5%), тромбоциты – $250 \times 10^9/л$ (референсные значения – $150\text{--}400 \times 10^9/л$), СОЭ – 56 мм/ч (референсные значения у мужчин по методу Панченкова – 2–15 мм/ч).

Биохимические исследования крови: общий белок – 110 г/л (референсные значения – 66,0–87,0 г/л), билирубин общий – 20 мкмоль/л (референсные значения – 3,4–20,5 мкмоль/л), аланинаминотрансфераза (АлАТ) – 15,5 Ед/л (референсные значения – 0,0–33,0 Ед/л), аспартатаминотрансфераза (АсАТ) – 14,2 Ед/л (референсные значения – 0,0–33,0 Ед/л), мочевины – 5,60 ммоль/л (референсные значения – 2,14–8,21 ммоль/л), креатинин – 65 мкмоль/л (референсные значения – 44,0–86,0 мкмоль/л), лактатдегидрогеназа – 345 Ед/л (референсные значения – 135,0–214,0 Ед/л), кальций – 2,50 ммоль/л (референсные значения – 2,15–2,5 ммоль/л), мочевины – 3,8 мг/дл (референсные значения – 2,4–5,7 мг/дл), калий – 4,6 ммоль/л (референсные значения – 3,4–5,0 ммоль/л), глюкоза – 5,5 ммоль/л (референсные значения – 4,11–6,05 ммоль/л), натрий – 148 ммоль/л (референсные значения – 130,0–150,0 ммоль/л).

Миелограмма (27.02.2025): плазматические клетки 31,4% (референсные значения – до 1%).

Иммунофиксация белков сыворотки крови (06.03.2025): М-градиент 37,6 г/л, IgG/каппа (в норме не определяется).

Иммунофиксация мочи: белок Бенс-Джонса положительный (в норме не определяется).

Иммунотурбидиметрия: β_2 -микроглобулин – 6,0 мг/л (референсные значения – 0,97–2,64 мг/л).

Инструментальные исследования:

Электрокардиография (ЭКГ) синусовый ритм 70 ударов в минуту, блокада передней ветви левой ножки, гипертрофия левых отделов, редкая желудочковая экстрасистолия, диффузные изменения миокарда.

Компьютерная томография (КТ) костей таза

(28.02.2025): умеренный диффузный остеопороз, остеоартроз левого тазобедренного сустава I-II ст., единичный энностоз L5.

КТ грудной клетки: диффузный пневмосклероз (преимущественно справа), дивертикул Цекера, дегенеративные изменения грудного отдела.

КТ черепа и головного мозга (28.03.2025): небольшая наружная гидроцефалия, очаг кистозно-атрофических изменений в правой теменной доле, признаки синусита и полипоза справа, искривление перегородки носа.

Лечение и ответ: с 12.03.2025 была начата полихимиотерапия по протоколу Dara-Vd (3 цикла, 9 введений даратумумаба). Рестадирование в апреле 2025 года проводилось согласно критериям IMWG (International Myeloma Working Group, 2016) [20] и ISS. Было отмечено снижение СОЭ до 27 мм/ч (в два раза по сравнению с исходным показателем), количества общего белка до 75,6 г/л (в 1,4 раза), содержания плазматических клеток в миелограмме 8,6% (в 3,7 раз), уровня М-градиента IgG/каппа на 50% от исходного (37,6 г/л) до 19,1 г/л. На основании этих данных верифицировалась частичная ремиссия (ЧР) ММ [1, 20].

Для решения вопроса о выполнении ауто-ТСГК пациент был направлен в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова, где 27.05.2025. проводился курс химиомобилизации по схеме DCEP (дексаметазон, циклофосфамид, этопозид, цисплатин) с последующим аферезом периферических стволовых клеток крови (ПСКК) 09-10.06.2025.

В дальнейшем в качестве консолидации в гематологическом отделении ГАУЗ АО «АОКБ» были реализованы три курса Dara-RD, и в августе 2025 года достигнута очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) [1, 20]: плазматические клетки – 1%, М-компонент определялся в незначительном количестве только методом иммунофиксации. 15.10.2025 в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова была выполнена ауто-ТГСК с кондиционированием мелфаланом ($140 \text{ мг}/\text{м}^2$); трансплантировано $2,5 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺ клеток. На 100-й день после трансплантации сохранялась ОХЧР. На этапе последующей консолидации в гематологическом отделении ГАУЗ АО «АОКБ» были реализованы три курса по протоколу Dara-VRd. В марте 2026 года была констатирована полная ремиссия заболевания: при иммунофиксации белков в сыворотке крови и моче признаков моноклональной секреции не обнаруживалось, содержание плазматических клеток в костном мозге составило 1%, уровень общего белка – 62 г/л. Лабораторные показатели оставались в пределах нормы: креатинин – 88 мкмоль/л, кальций – 2,0 ммоль/л, фосфор – 1,4 ммоль/л, фибриноген – 2,5 г/л. В настоящее время пациент получает поддерживающую терапию леналидомидом 15 мг ежедневно, рекомендуемый период поддерживающей терапии – три года.

Таким образом, в данном клиническом наблюдении по результатам лабораторных исследований у пациента с множественной миеломой была верифицирована секреция парапротеина класса IgG/каппа с уровнем М-градиента 37,6 г/л. Согласно ISS, установлена III стадия заболевания. Проведена полихимиотерапия по протоколу Dara-Vd. По завершении индукционного этапа, в апреле 2025 года, зарегистрирована ЧР. 27.05.2025 выполнен курс химиомобилизации по схеме DCEP. Аферез ПСКК проведён в период с 9 по 10.06.2025. В дальнейшем по месту жительства проводилась противорецидивная химиотерапия по протоколу Dara-Rd, достигнута ОХЧР. АутоТСГК выполнена 15.10.2025. В дальнейшем проводилась консолидирующая терапия Dara-VRd. По результатам контрольного обследования в марте 2026 года констатирована полная ремиссия заболевания. В настоящее время пациент получает поддерживающую терапию леналидомидом.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Е., 1975 г.р. *Диагноз.* Множественная миелома, впервые выявленная, вариант секреции IgG/каппа (М-градиент от 07.07.2024 – 19,7 г/л), протекающая с распространенным остеодеструктивным процессом (позвонки, ключицы, правая лопатка, левая лонная кость, подвздошные кости, правая бедренная кость). IIIA стадия по классификации В. Durie, S. Salmon, III стадия по системе ISS. Терапия Dara-Rd. Частичный ответ – 7.09.2024. Аферез периферических СГК выполнен 22-23.10.2024. Прогрессирование констатировано 20.02.2025 г.: плазмцитомы костей таза (33 × 27 мм), плазмцитомы L5 позвонка (32 × 27 мм). Ауто-ТСГК – 26.02.2025. Противорецидивная терапия по протоколу DaraPomDex. Полная ремиссия установлена в марте 2026 года.

Осложнения. Остеопороз при множественной миеломе. Распространенный остеодеструктивный синдром (позвонки, ключицы, правая лопатка, левая лонная кость, подвздошные кости, правая бедренная кость). Закрытый патологический перелом правой ключицы со смещением от 23.03.2024. Постцитостатическая панцитопения. Постцитостатический мукозит. Фебрильная нейтропения от 02.03.2025, разрешение от 07.03.2025. Клостридиальный колит от 19.03.2025, разрешение.

Анамнез заболевания. Пациентка впервые обратилась за медицинской помощью 26.06.2024 г. с жалобами на интенсивный болевой синдром в области правого плечевого сустава, выраженное ограничение движений в правой верхней конечности и боли в ребрах. Отмечено нарастание симптоматики с середины июня 2024 г., при этом прием нестероидных противовоспалительных препаратов значимого терапевтического эффекта не давал. При обследовании в приемном отделении ГАУЗ АО «АОКБ» (г. Благовещенск) по данным КТ был верифицирован патологический перелом правой ключицы, в лабораторных анализах выявлена гиперпротеинемия. Для дальнейшего обследования и

лечения пациентка была госпитализирована в гематологическое отделение ГАУЗ АО «АОКБ».

Первичный осмотр. Состояние пациентки расценено как средней степени тяжести. Кожный покров физиологической окраски, чистый, без геморрагических высыпаний. Визуализировалась деформация грудного отдела позвоночника и снижение высоты правого плечевого пояса; правая верхняя конечность иммобилизована повязкой. Периферические лимфатические узлы не увеличены. При аускультации в легких выслушивалось везикулярное дыхание, ЧДД – 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС – 77 ударов в минуту, АД – 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Отмечена гепатомегалия (край печени выступал на 3 см из-под реберной дуги), селезенка не пальпировалась. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез был сохранен.

Лабораторные исследования при поступлении:

Клинический анализ крови: эритроциты – $4,29 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 131 г/л, лейкоциты – $8,2 \times 10^9/л$, палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 69%, лимфоциты – 23%, моноциты – 6%, эозинофилы – 1%, тромбоциты – $248 \times 10^9/л$, СОЭ – 64 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 107,30 г/л, билирубин общий – 19,30 мкмоль/л, АлАТ – 11,70 Ед/л, АсАТ – 13,10 Ед/л, мочевины – 4,60 ммоль/л, креатинин – 80,00 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа – 243,00 Ед/л, кальций – 2,50 ммоль/л, мочевая кислота – 1,90 мг/дл, калий – 3,61 ммоль/л, С-реактивный белок – 1,80 мг/л, глюкоза – 5,53 ммоль/л, натрий – 137,00 ммоль/л.

Миелограмма (25.06.2024): плазматические клетки – 63,6%.

Иммунофиксация белков сыворотки крови: М-градиент – 19,7 г/л, IgG/каппа.

Иммунофиксация мочи: белок Бенс-Джонса – 2,08 г/л, суточный белок – 2,383 г.

Иммунотурбидиметрия: β_2 -микроглобулин – 6,5 мг/л.

Инструментальные исследования:

КТ грудной клетки (27.06.2024): визуализированы множественные остеолитические очаги в теле Th1, остистых отростках Th2–Th6, грудинном конце левой ключицы, средней трети правой ключицы и рукоятке грудины. Верифицирован патологический перелом правой ключицы (рис.).

КТ таза (27.06.2024): определяются множественные остеолитические очаги в поперечном отростке L5 справа, левой лонной и обеих подвздошных костях, а также в шейке правой бедренной кости.

Лечение и ответ. Пациентке была инициирована терапия по протоколу Dara-Rd (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон). После завершения 3-го курса (11.09.2024) проведено рестадирирование заболевания. На фоне проводимого лечения была отмечена выра-

женная положительная динамика: общее состояние пациентки расценивалось как удовлетворительное, значительно увеличился объем движений в правой верхней конечности и купировался болевой синдром. При объективном осмотре: кожный покров физиологической окраски, периферические лимфатические узлы не увеличены. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы патологических изменений не выявлено (ЧДД – 16 в минуту, ЧСС – 70 ударов в минуту, АД – 125/80 мм рт. ст.). Живот при пальпации мягкий, безболезненный; отеков и нарушений диуреза не было зарегистрировано.

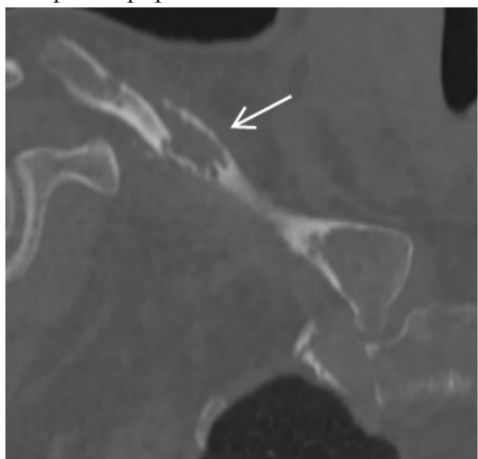


Рис. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки Е., 50 лет (костное окно, коронарная проекция). Визуализируется обширный остеолитический очаг в средней трети тела правой ключицы с патологическим переломом (указано стрелкой).

Клинический анализ крови: эритроциты – $4,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 129 г/л, лейкоциты – $7,4 \times 10^9/л$, сегментоядерные – 70%, лимфоциты – 24%, моноциты – 3%, эозинофилы – 3%, тромбоциты – $204 \times 10^9/л$, СОЭ – 28 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АлАТ – 8,60 Ед/л, АсАТ – 11,60 Ед/л, мочевины – 3,00 ммоль/л, билирубин общий – 9,80 мкмоль/л, креатинин – 57,00 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа – 132,00 Ед/л, кальций – 2,49 ммоль/л, белок общий – 72,20 г/л, мочевая кислота – 2,10 мг/дл, калий – 4,09 ммоль/л, глюкоза – 5,49 ммоль/л, натрий – 139,00 ммоль/л.

Миелограмма: плазматические клетки – 6,6%, М-градиент сыворотки – 8,1 г/л, белок Бенс-Джонса – отрицательный.

При контрольной КТ (11.09.2024) сохранялись ранее описанные остеолитические очаги, однако были отмечены признаки консолидации патологического перелома правой ключицы. На основании полученных данных (десятикратное снижение количества плазматических клеток в костном мозге и редукция уровня парапротеина на 59%) констатируется достижение ЧР.

Учитывая молодой возраст пациентки, сохраненный соматический статус, ответ на проводимую терапию, были определены показания к проведению высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией ге-

мопоэтических клеток для консолидации полученного ответа (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова). В рамках химиомобилизации 11.10.2024 было выполнено внутривенное введение циклофосамида. 22–23.10.2024 г. проведены сеансы афереза периферических стволовых клеток крови (ПСКК).

В феврале 2025 г. пациентка поступила в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова для проведения запланированного этапа лечения. Однако, при контрольной КТ скелета выявлено прогрессирование заболевания в виде появления новых очагов деструкции: плазмоцитомы костей таза (33×27 мм) и тела L5 позвонка (32×27 мм). Несмотря на отрицательную динамику, 26.02.2025 ей была выполнена ауто-ТГСК. Посттрансплантационный период осложнился развитием панцитопении и кластридиального колита, которые были успешно купированы в процессе лечения.

В последующем инициирована противорецидивная терапия по протоколу DaraPomDex (даратумумаб, помалидомид, дексаметазон), на момент написания статьи реализовано 6 курсов. В связи с прогрессированием заболевания в феврале 2025 года рассматривался вопрос о проведении аллогенной трансплантации костного мозга. Однако после завершения 6 циклов терапии была достигнута полная ремиссия (ПР): содержание плазматических клеток в костном мозге составило 1%, М-градиент методом иммунофиксации не определялся. По данным контрольной КТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) появление новых очагов остеодеструкции не было зафиксировано. Клинически отмечалось значимое улучшение: пациентка находится в удовлетворительном состоянии, объем активных движений во всех суставах восстановлен полностью. С целью консолидации достигнутого ответа было принято решение о проведении второго этапа высокодозной химиотерапии с поддержкой аутологичными СГК на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Таким образом, представлено клиническое наблюдение пациентки с диагнозом: множественная миелома, с секрецией IgG-каппа (М-градиент от 07.07.2024. – 19,7 г/л), III стадия по ISS. Заболевание протекало с распространенным остеодеструктивным процессом (поражение позвонков, ключиц, правой лопатки, левой лонной, подвздошных и правой бедренной костей). На фоне терапии первой линии (Dara-Rd) 07.09.2024 был достигнут частичный ответ. 22–23.10.2024 выполнен аферез ПСКК. Однако 20.02.2025 констатируется прогрессирование заболевания с формированием плазмоцитомы костей таза (33×27 мм) и тела L5 позвонка (32×27 мм). 26.02.2025 была выполнена ауто-ТГСК. В последующем в рамках противорецидивной терапии по протоколу DaraPomDex в марте 2026 года была достигнута полная ремиссия заболевания.

Обсуждение

В представленной работе приведены два собственных клинических наблюдения, демонстрирующих эффективность и безопасность режимов на основе моноклонального антитела даратумумаб у пациентов с впервые выявленной ММ, включая как стандартную, так и высокодозную терапию с последующей ауто-ТСГК. Оба случая иллюстрируют ключевые положения современной тактики лечения ММ, подтвержденные результатами крупных рандомизированных исследований (ALCYONE, MAIA, CASSIOPEIA, PERSEUS).

Оба пациента получили лечение в первой линии с включением даратумумаба, что соответствует современным стандартам. У первого пациента терапия была начата по протоколу Dara-Vd (даратумумаб + бортезомиб + дексаметазон), у второй пациентки – Dara-Rd (даратумумаб + леналидомид + дексаметазон). Выбор схемы определялся исходным статусом и наличием остеодеструктивного синдрома.

В первом наблюдении после трех циклов терапии по схеме Dara-Vd отмечалось снижение М-градиента с 37,6 до 19,1 г/л (на 49%), редукция плазмоклеточной инфильтрации в миелограмме с 31,4% до 8,6% (снижение в 3,7 раза), а также нормализация содержания общего белка (со 110 до 75,6 г/л) и показателя СОЭ (с 56 до 27 мм/ч). Достигнутый частичный ответ (ЧО) позволил направить пациента для проведения высокодозной химиотерапии с ауто-ТСГК.

Во втором наблюдении после трех курсов Dara-Rd было отмечено снижение уровня М-градиента с 19,7 до 8,1 г/л (на 59%) и сокращение содержания плазматических клеток с 63,6% до 6,6% (в 9,6 раза); экскреция белка Бенс-Джонса в моче не определялась. Был констатирован ЧО. Несмотря на более выраженную исходную опухолевую нагрузку (63,6% плазматических клеток в костном мозге), на фоне проводимой терапии была достигнута значимая редукция парапротеинемии.

Первый пациент успешно прошел этапы химиомобилизации (DCER), афереза и ауто-ТСГК. К 100-му дню после трансплантации сохранялась ОХЧР. На фоне консолидирующей терапии Dara-VRd зафиксирован полный ответ с отсутствием М-градиента методом иммунофиксации, долей плазматических клеток 1% и нормализацией биохимических показателей (общий белок – 62 г/л, креатинин – 88 мкмоль/л, кальций – 2,0 ммоль/л). У второй пациентки, несмотря на исходно хороший ответ на Dara-Rd, после подготовки к ауто-ТСГК было отмечено прогрессирование заболевания (новые плазмцитомы таза и позвонка L5). Тем не менее, трансплантация была выполнена. В посттрансплантационном периоде развились панцитопения, фебрильная нейтропения, кластридиальный колит – типичные осложнения после высокодозной терапии. На фоне смены линии терапии после шести курсов DaraPomDex был достигнут полный ответ: плазматические клетки – 1%, М-градиент не определяется, новые

деструкции отсутствовали.

Приведенные случаи демонстрируют как высокую эффективность даратумумаб-содержащих режимов, так и возможность преодоления прогрессии за счет смены комбинации в рамках одного класса препаратов. У второй пациентки прогрессирование возникло после мобилизации стволовых клеток, что могло быть связано с гетерогенностью опухолевого клона или недостаточной глубиной ответа перед высокодозной терапией. Тем не менее, перевод на помалидомид-содержащий режим с даратумумабом позволил достичь полной ремиссии, что согласуется с данными о синергии моноклональных антител и иммуномодуляторов третьего поколения [1].

В обоих случаях не было зарегистрировано тяжелых инфузионных реакций, несмотря на внутривенное введение даратумумаба. Гематологическая токсичность (нейтропения, тромбоцитопения) была ожидаемой и купируемой. У второй пациентки инфекционные осложнения (кластридиальный колит) успешно разрешились на фоне антибактериальной терапии. Отсутствие выраженной кардиотоксичности, гепатотоксичности и почечной дисфункции подтверждает приемлемый профиль безопасности даратумумаба даже в рамках интенсивных режимов.

Заключение

Представленные клинические случаи иллюстрируют: высокую эффективность даратумумаба в первой линии схем для лечения ММ у кандидатов на ауто-ТСГК; перспективность достижения ответа после 3–6 циклов; успешное выполнение высокодозной химиотерапии и ауто-ТСГК после индукции режимами Dara-Vd или Dara-Rd; возможность преодоления прогрессии после трансплантации за счет ротации иммуномодуляторов (переход на помалидомид) при сохранении терапии даратумумабом; а также значимость длительного мониторинга и поддержки для максимального углубления ответа.

Эти данные согласуются с результатами исследований POLLUX, CASTOR, MAIA, PERSEUS и подтверждают, что включение даратумумаба в индукционную терапию должно рассматриваться как стандарт первой линии для всех пациентов с множественной миеломой, независимо от возраста и трансплантационного статуса.

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. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г., Османов Е.А., Поддубная И.В., Гривцова Л.Ю., Фалалеева Н.А., Байков В.В., Ковригина А.М., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. Множественная миелома. Клинические рекомендации // Современная онкология. 2020. Т.22, №4. С.6–28. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200457>
2. Улумбекова Г.Э., Петрачков И.В. Онкогематологические заболевания в Российской Федерации и в развитых странах: смертность, заболеваемость, ресурсы и организация медицинской помощи с учетом пандемии COVID-19 // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2022. Т.8, №2. С.22–47. <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2022-8-2-22-47>
3. Семочкин С.В., Митина Т.А., Зейналова П.А., Рыжко В.В., Смирнова С.Ю., Клюева Е.А., Федорова Л.В., Успенская О.С., Шуваев В.А., Ломаиа Е.Г. Ретроспективный анализ подходов к лечению пациентов с первыми рецидивами множественной миеломы в России // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2024. Т.17, №S2. С.21–23. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-S2-21-23>
4. Lokhorst H.M., Plesner T., Laubach J.P., Nahi H., Gimsing P., Hansson M., Minnema M.C., Lassen U., Krejcik J., Palumbo A., van de Donk N.W.C.J., Ahmadi T., Khan I., Uhlar C.M., Wang J., Sasser A.K., Losic N., Lisby S., Basse L., Brun N., Richardson P.G. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma // N. Engl. J. Med. 2015. Vol.373, №13. P.1207–1219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506348>
5. Lonial S., Dimopoulos M., Palumbo A., White D., Grosicki S., Spicka I., Walter-Croneck A., Moreau P., Mateos M.V., Magen H., Belch A., Reece D., Beksac M., Spencer A., Oakervee H., Orlowski R.Z., Taniwaki M., Röllig C., Einsele H., Wu K.L., Singhal A., San-Miguel J., Matsumoto M., Katz J., Bleickardt E., Poulart V., Anderson K.C., Richardson P. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma // N. Engl. J. Med. 2015. Vol.373, №7. P.621–631. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505654>
6. Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H., San-Miguel J., Bahlis N.J., Usmani S.Z., Rabin N., Orlowski R.Z., Komarnicki M., Suzuki K., Plesner T., Yoon S.S., Ben Yehuda D., Richardson P.G., Goldschmidt H., Reece D., Lisby S., Khokhar N.Z., O'Rourke L., Chiu C., Qin X., Guckert M., Ahmadi T., Moreau P. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma // N. Engl. J. Med. 2016. Vol.375, №14. P.1319–1331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607751>
7. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K., Nooka A.K., Masszi T., Beksac M., Spicka I., Hungria V., Munder M., Mateos M.V., Mark T.M., Qi M., Schechter J., Amin H., Qin X., Deraedt W., Ahmadi T., Spencer A., Sonneveld P. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma // N. Engl. J. Med. 2016. Vol.375, №8. P.754–766. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038>
8. Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M., Suzuki K., Jakubowiak A., Knop S., Doyen C., Lucio P., Nagy Z., Kaplan P., Pour L., Cook G., Grosicki S., Crepaldi A., Liberati A.M., Campbell P., Shelef T., Yoon S.S., Iosava G., Fujisaki T., Garg M., Chiu C., Wang J., Carson R., Crist W., Deraedt W., Nguyen H., Qi M., San-Miguel J. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol.378, №6. P.518–528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714678>
9. Facon T., Kumar S., Plesner T., Orlowski R.Z., Moreau P., Bahlis N., Basu S., Nahi H., Hulin C., Quach H., Goldschmidt H., O'Gorman P., Perrot A., Touzeau C., Patterson M., Shustik C., Casneuf T., Chiu C., Qin X., Sasser K., San-Miguel J., Richardson P.G. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma // N. Engl. J. Med. 2019. Vol.380, №22. P.2104–2115. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817249>
10. Moreau P., Attal M., Hulin C., Arnulf B., Belhadj K., Benboubker L., Béné M.C., Broijl A., Caillon H., Caillot D., Corre J., Delforge M., Dejoie T., Doyen C., Facon T., Fontan J., Garderet L., Jaccard A., Karlin L., Leleu X., Macro M., Malfuson J.V., Orsini-Piocelle F., Roussel M., Salwender H., Scheid C., Stoppa A.M., van de Velde H., van de Donk N.W.C.J., Wuilleme S., Zweegman S., Kolb B., Michallet M., Avet-Loiseau H. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 trial // Lancet. 2019. Vol.394, №10197. P.29–38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31240-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1)
11. Voorhees P.M., Kaufman J.L., Laubach J., Sborov D.W., Reeves B., Rodriguez C., Chari A., Silbermann R., Costa L.J., Anderson L.D. Jr., Nathwani N., Shah N., Efebera Y.A., Holstein S.A., Costello C., Jakubowiak A., Wildes T.M., Orlowski R.Z., Shain K.H., Cowan A.J., Murphy S., Lutska Y., Pei H., Ukropec J., Vermeulen J., de Boer C., Hoehn D., Lin T.S., Richardson P.G. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIF-FIN study // Blood. 2020. Vol.136, №8. P.936–945. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005288>
12. Sonneveld P., Dimopoulos M.A., Boccadoro M., Quach H., Ho P.J., Beksac M., Hulin C., Antonioli E., Leleu X., Mangiacavalli S., Perrot A., Cavo M., Belotti A., Broijl A., Gay F., Mina R., Nijhof I.S., van de Donk N.W.C.J., Katodritou E., Schjesvold F., Sureda Balari A., Rosiñol L., Delforge M., Roeloffzen W., Silzle T., Vangsted A., Einsele H., Spencer A., Hajek R., Jurczyszyn A., Lonergan S., Ahmadi T., Liu Y., Wang J., Vieyra D., van Brummelen E.M.J., Vanquickenbergh V., Sitthi-Amorn A., de Boer C.J., Carson R., Rodriguez-Otero P., Bladé J., Moreau P.; PERSEUS Trial Investigators. Daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma // N. Engl. J. Med. 2024. Vol.390, №4. P.301–313. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312054>
13. Mateos M.V., Nahi H., Legiec W., Grosicki S., Vorobyev V., Spicka I., Hungria V., Korenkova S., Bahlis N., Flogegard M., Bladé J., Moreau P., Kaiser M., Iida S., Laubach J., Magen H., Cavo M., Hulin C., White D., De Stefano V., Clemens P.L., Masterson T., Lantz K., O'Rourke L., Heuck C., Qin X., Parasrapuria D.A., Yuan Z., Xu S., Qi M., Usmani S.Z. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial // Lancet Haematol. 2020. Vol. 7, №5. P.e370–e380. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30070-3. Erratum in: Lancet Haematol. 2020. Vol. 7, № 10. P.e710. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30296-9
14. Nijhof I.S., Casneuf T., van Velzen J., van Kessel B., Axel A.E., Syed K., Groen R.W.J., van Duin M., Sonneveld P., Minnema M.C., Zweegman S., Chiu C., Bloem A.C., Mutis T., Lokhorst H.M., Sasser A.K., van de Donk N.W.C.J. CD38 expression and

complement inhibitors affect response and resistance to daratumumab therapy in myeloma // *Blood*. 2016. Vol.128, №7. P.959–970. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-703439>

15. Lawrence L. Teclistamab plus daratumumab significantly boosts survival for patients with early RRMM // *Cancer*. 2026. Vol.132. Article number:e70299. <https://doi.org/10.1002/cncr.70299>

16. Marvel D., Choudhary G., Song Q., Kurupati R., Portale J., Suraneni M., Vishwamitra D., Brayer J., Hein N., Wang X., Lendvai N., Schecter J.M., Bartlett J.B., Plaks V. Preclinical analysis of ciltacabtagene autoleucel combination strategies with T cell bispecifics and daratumumab to support optimization of clinical benefit in myeloma patients // *Blood*. 2024. Vol.144, Suppl.1. Article number:7167. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-211334>

17. Семочкин С.В. Функциональное излечение как новая концепция терапии множественной миеломы // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2025. Т.18, №2. С.105–120. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-2-105-120>

18. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival // *Cancer*. 1975. Vol.36, №3. P.842–854. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197509\)36:3<842::aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u)

19. Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G.M., Crowley J.J., Barlogie B., Bladé J., Boccadoro M., Child J.A., Avet-Loiseau H., Kyle R.A., Lahuerta J.J., Ludwig H., Morgan G., Powles R., Shimizu K., Shustik C., Sonneveld P., Tosi P., Turesson I., Westin J. International staging system for multiple myeloma // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23, №15. P.3412–3420. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.242>

20. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C., Durie B., Landgren O., Moreau P., Munshi N., Lonial S., Bladé J., Mateos M.V., Dimopoulos M., Kastritis E., Boccadoro M., Orłowski R., Goldschmidt H., Spencer A., Hou J., Chng W.J., Usmani S.Z., Zamagni E., Shimizu K., Jagannath S., Johnsen H.E., Terpos E., Reiman A., Kyle R.A., Sonneveld P., Richardson P.G., McCarthy P., Ludwig H., Chen W., Cavo M., Harousseau J.L., Lentzsch S., Hillengass J., Palumbo A., Orfao A., Rajkumar S.V., Miguel J.S., Avet-Loiseau H. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma // *Lancet Oncol.* 2016. Vol.17, №8. P.e328–e346. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30206-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6)

REFERENCES

1. Mendeleeva L.P., Votikova O.M., Rekhtina I.G., Osmanov E.A., Poddubnaya I.V., Grivtsova L.I., Falaleeva N.A., Baikov V.V., Kovrigina A.M., Nevol'skikh A.A., Ivanov S.A., Khailova Z.V., Gevorkian T.G. [Multiple myeloma. Clinical recommendations]. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020; 22(4):6–28 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200457>

2. Ulumbekova G.E., Petrachkov I.V. [Oncohematological diseases in the Russian Federation and developed countries: mortality, morbidity, resources and organization of medical care in the context of the COVID-19 pandemic]. *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie. Vestnik VSHOUZ = HEALTHCARE MANAGEMENT: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ* 2022; 8(2):22–47 (in Russian). <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2022-8-2-22-47>

3. Semochkin S.V., Mitina T.A., Zeinalova P.A., Ryzhko V.V., Smirnova S.Yu., Klyueva E.A., Fedorova L.V., Uspenskaya O.S., Shuvaev V.A., Lomaia E.G. [Retrospective analysis of treatment approaches for patients with first relapses of multiple myeloma in Russia]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice* 2024; 17(S2):21–23 (in Russian). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-S2-21-23>

4. Lokhorst H.M., Plesner T., Laubach J.P., Nahi H., Gimsing P., Hansson M., Minnema M.C., Lassen U., Krejcik J., Palumbo A., van de Donk N.W.C.J., Ahmadi T., Khan I., Uhlar C.M., Wang J., Sasser A.K., Losic N., Lisby S., Basse L., Brun N., Richardson P.G. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(13):1207–1219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506348>

5. Lonial S., Dimopoulos M., Palumbo A., White D., Grosicki S., Spicka I., Walter-Croneck A., Moreau P., Mateos M.V., Magen H., Belch A., Reece D., Beksac M., Spencer A., Oakervee H., Orłowski R.Z., Taniwaki M., Röllig C., Einsele H., Wu K.L., Singhal A., San-Miguel J., Matsumoto M., Katz J., Bleickardt E., Poulart V., Anderson K.C., Richardson P. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(7):621–631. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505654>

6. Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H., San-Miguel J., Bahlis N.J., Usmani S.Z., Rabin N., Orłowski R.Z., Komarnicki M., Suzuki K., Plesner T., Yoon S.S., Ben Yehuda D., Richardson P.G., Goldschmidt H., Reece D., Lisby S., Khokhar N.Z., O'Rourke L., Chiu C., Qin X., Guckert M., Ahmadi T., Moreau P. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(14):1319–1331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607751>

7. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K., Nooka A.K., Masszi T., Beksac M., Spicka I., Hungria V., Munder M., Mateos M.V., Mark T.M., Qi M., Schecter J., Amin H., Qin X., Deraedt W., Ahmadi T., Spencer A., Sonneveld P. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(8):754–766. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038>

8. Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M., Suzuki K., Jakubowiak A., Knop S., Doyen C., Lucio P., Nagy Z., Kaplan P., Pour L., Cook G., Grosicki S., Crepaldi A., Liberati A.M., Campbell P., Shelef T., Yoon S.S., Iosava G., Fujisaki T., Garg M., Chiu C., Wang J., Carson R., Crist W., Deraedt W., Nguyen H., Qi M., San-Miguel J. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(6):518–528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714678>

9. Facon T., Kumar S., Plesner T., Orłowski R.Z., Moreau P., Bahlis N., Basu S., Nahi H., Hulin C., Quach H., Goldschmidt H., O'Gorman P., Perrot A., Touzeau C., Patterson M., Shustik C., Casneuf T., Chiu C., Qin X., Sasser K., San-Miguel J., Richardson P.G. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(22):2104–2115. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817249>

10. Moreau P., Attal M., Hulin C., Arnulf B., Belhadj K., Benboubker L., Béné M.C., Broijl A., Caillon H., Caillot D., Corre J., Delforge M., Dejoie T., Doyen C., Facon T., Fontan J., Garderet L., Jaccard A., Karlin L., Leleu X., Macro M., Malfuson J.V., Orsini-Piocelle F., Roussel M., Salwender H., Scheid C., Stoppa A.M., van de Velde H., van de Donk N.W.C.J., Wuilleme S., Zweegman S., Kolb B., Michallet M., Avet-Loiseau H. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394(10197):29–38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31240-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1)

11. Voorhees P.M., Kaufman J.L., Laubach J., Sborov D.W., Reeves B., Rodriguez C., Chari A., Silbermann R., Costa L.J., Anderson L.D. Jr., Nathwani N., Shah N., Efebera Y.A., Holstein S.A., Costello C., Jakubowiak A., Wildes T.M., Orłowski R.Z., Shain K.H., Cowan A.J., Murphy S., Lutska Y., Pei H., Ukropec J., Vermeulen J., de Boer C., Hoehn D., Lin T.S., Richardson P.G. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN study. *Blood* 2020; 136(8):936–945. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005288>

12. Sonneveld P., Dimopoulos M.A., Boccadoro M., Quach H., Ho P.J., Beksac M., Hulin C., Antonioli E., Leleu X., Mangiacavalli S., Perrot A., Cavo M., Belotti A., Broijl A., Gay F., Mina R., Nijhof I.S., van de Donk N.W.C.J., Katodritou E., Schjesvold F., Sureda Balari A., Rosiñol L., Delforge M., Roeloffzen W., Silzle T., Vangsted A., Einsele H., Spencer A., Hajek R., Jurczyszyn A., Lonergan S., Ahmadi T., Liu Y., Wang J., Vieyra D., van Brummelen E.M.J., Vanquickenbergh V., Sitthi-Amorn A., de Boer C.J., Carson R., Rodriguez-Otero P., Bladé J., Moreau P.; PERSEUS Trial Investigators. Daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2024; 390(4):301–313. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312054>

13. Mateos M.V., Nahi H., Legiec W., Grosicki S., Vorobyev V., Spicka I., Hungria V., Korenkova S., Bahlis N., Flogegard M., Bladé J., Moreau P., Kaiser M., Iida S., Laubach J., Magen H., Cavo M., Hulin C., White D., De Stefano V., Clemens P.L., Masterson T., Lantz K., O'Rourke L., Heuck C., Qin X., Parasrampur D.A., Yuan Z., Xu S., Qi M., Usmani S.Z. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020; 7(5):e370–e380. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30070-3. Erratum in: *Lancet Haematol.* 2020; 7(10):e710. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30296-9

14. Nijhof I.S., Casneuf T., van Velzen J., van Kessel B., Axel A.E., Syed K., Groen R.W.J., van Duin M., Sonneveld P., Minnema M.C., Zweegman S., Chiu C., Bloem A.C., Mutis T., Lokhorst H.M., Sasser A.K., van de Donk N.W.C.J. CD38 expression and complement inhibitors affect response and resistance to daratumumab therapy in myeloma. *Blood* 2016; 128(7):959–970. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-703439>

15. Lawrence L. Teclistamab plus daratumumab significantly boosts survival for patients with early RRMM. *Cancer* 2026; 132:e70299. <https://doi.org/10.1002/cncr.70299>

16. Marvel D., Choudhary G., Song Q., Kurupati R., Portale J., Suraneni M., Vishwamitra D., Brayer J., Hein N., Wang X., Lendvai N., Schecter J.M., Bartlett J.B., Plaks V. Preclinical analysis of ciltacabtagene autoleucel combination strategies with t cell bispecifics and daratumumab to support optimization of clinical benefit in myeloma patients. *Blood* 2024; 144(Suppl.1):7167. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-211334>

17. Semochkin S.V. [Functional cure as a new concept of multiple myeloma therapy]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice* 2025; 18(2):105–120 (in Russian). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-2-105-120>

18. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36(3):842–854. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197509\)36:3<842::aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u)

19. Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G.M., Crowley J.J., Barlogie B., Bladé J., Boccadoro M., Child J.A., Avet-Loiseau H., Kyle R.A., Lahuerta J.J., Ludwig H., Morgan G., Powles R., Shimizu K., Shustik C., Sonneveld P., Tosi P., Turesson I., Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(15):3412–3420. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.242>

20. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C., Durie B., Landgren O., Moreau P., Munshi N., Lonial S., Bladé J., Mateos M.V., Dimopoulos M., Kastritis E., Boccadoro M., Orłowski R., Goldschmidt H., Spencer A., Hou J., Chng W.J., Usmani S.Z., Zamagni E., Shimizu K., Jagannath S., Johnsen H.E., Terpos E., Reiman A., Kyle R.A., Sonneveld P., Richardson P.G., McCarthy P., Ludwig H., Chen W., Cavo M., Harousseau J.L., Lentzsch S., Hillengass J., Palumbo A., Orfao A., Rajkumar S.V., Miguel J.S., Avet-Loiseau H. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016; 17(8):e328–e346. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30206-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6)

Информация об авторах:

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии имени профессора Ю.С. Ландышева, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Татьяна Владимировна Есенина, зав. гематологическим отделением, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: gematology@bk.ru

Author information:

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course named after Professor Yu.S. Landyshev, Amur State Medical Academy; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Tatiana V. Esenina, MD, Head of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: gematology@bk.ru

Екатерина Александровна Филатова, канд. мед. наук, врач гематологического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Ekaterina A. Filatova, MD, PhD (Med.), Hematologist of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Наталья Анатольевна Федорова, врач гематологического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: natalia_fedorova04@mail.ru

Natalia A. Fedorova, MD, Hematologist of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: natalia_fedorova04@mail.ru

Юлия Алексеевна Корнилович, студент 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: yulia.kor5472@mail.ru

Yulia A. Kornilovich, 6th year Student, Amur State Medical Academy; e-mail: yulia.kor5472@mail.ru

Валерия Руслановна Шелестова, студент 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: pidcan99@mail.ru

Valeria R. Shelestova, 6th year Student, Amur State Medical Academy; e-mail: pidcan99@mail.ru

Екатерина Игоревна Беляева, студент 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: bel4onok1907@mail.ru

Ekaterina I. Beliaeva, 6th year Student, Amur State Medical Academy; e-mail: bel4onok1907@mail.ru

Камила Жаваншировна Саидова, студент 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kamila.saidova14@mail.ru

Kamila Zh. Saidova, 6th year Student, Amur State Medical Academy; e-mail: kamila.saidova14@mail.ru

Сергей Валерьевич Ищенко, студент 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: s.ischenko2002@gmail.com

Sergey V. Ishchenko, 6th year Student, Amur State Medical Academy; e-mail: s.ischenko2002@gmail.com

Юлия Николаевна Глызина, студент 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: glyzinaulia20@gmail.com

Yulia N. Glyzina, 6th year Student, Amur State Medical Academy; e-mail: glyzinaulia20@gmail.com

Тайсия Витальевна Шешера, студент 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: taisiya.sheshera.02@mail.ru

Taisiia V. Sheshera, 6th year Student, Amur State Medical Academy; e-mail: taisiya.sheshera.02@mail.ru

Владислав Андреевич Богданович, студент 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

Vladislav A. Bogdanovich, 6th year Student, Amur State Medical Academy; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

Влада Сергеевна Стрельникова, студент 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

Vlada S. Strelnikova, 6th year Student, Amur State Medical Academy; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

Илья Сергеевич Кузнецов, студент 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

Iliia S. Kuznetsov, 6th year Student, Amur State Medical Academy; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

УДК 616.21-036.12[(616.92/93:578)+616-001.19]

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-156-165

РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ХОЛОД

А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман, В.П.Колосов

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

РЕЗЮМЕ. Вирусы человека вызывают целый спектр респираторных заболеваний от обычной простуды до развития пневмонии и тяжелого острого респираторного синдрома. Важным условием, определяющим исход болезни, является характер врожденного иммунного ответа субъекта, обусловленный различными внешними причинами, например, встречаемым вирусом, сезоном года с длительным воздействием низкотемпературного воздуха, а также эндогенными факторами – восприимчивостью самого организма к инфицированию, имеющимися на тот момент хроническими заболеваниями органов дыхания, тяжестью нарушений неспецифических защитных механизмов респираторного тракта, иммунодефицитными состояниями, экспрессией генов, повышающих уязвимость как к основному заболеванию, так и к вирусной инвазии, а также их апрегуляцией на фоне локального охлаждения дыхательных путей. В обзоре представлен анализ данных научной литературы по распространенности, некоторым противовирусным механизмам защиты и условиям повышенной восприимчивости к вирусным инфекциям верхних дыхательных путей, связанным с охлаждением.

Ключевые слова: респираторные вирусные инфекции, первичный иммунный ответ, хронические заболевания органов дыхания, холод.

RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS AND COLD

A.G.Prikhodko, J.M.Perelman, V.P.Kolosov

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

SUMMARY. Human viruses cause a wide range of respiratory diseases, from the common cold to pneumonia and severe acute respiratory syndrome. A key factor determining the outcome of the disease is the nature of the subject's innate immune response, which is influenced by various external factors, such as the virus encountered, the season of the year with prolonged exposure to low temperatures, endogenous factors such as the body's susceptibility to infection, existing chronic respiratory diseases, the severity of non-specific respiratory defense mechanisms, immunodeficiency states, and the expression of genes that increase vulnerability to both the underlying disease and viral invasion, as well as their up-regulation against the background of local cooling of the respiratory tract. This review presents an analysis of scientific literature data on the prevalence, some antiviral defense mechanisms, and conditions of increased susceptibility to viral upper respiratory tract infections associated with cooling.

Key words: respiratory viral infections, primary immune response, chronic respiratory diseases, cold.

Респираторный тракт – открытая динамическая система, постоянно подверженная воздействию внешних триггеров различной природы, в том числе, вирусным атакам. Наиболее распространенная причина обычной простуды – риновирусы человека, на долю которых приходится от 30 до 50% ежегодных случаев, корона-

вирусы составляют еще 15–30%, вирусы гриппа поражают от 5 до 10% взрослых каждый год, однако появление SARS-CoV-2 и его высокая инфекционность меняет эпидемиологию респираторных инфекции [1, 2].

В большинстве случаев респираторные заболевания

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., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Респираторные вирусные инфекции и холод // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.100. С. 156–165. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-156-165

For citation:

Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Respiratory viral infections and cold. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (100):156–165 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-156-165

вирусной и бактериальной этиологии затрагивают верхние дыхательные пути, доставляя здоровому человеку комплекс неприятностей в форме заложенности носа, насморка, першения и боли в горле, кашля, общего недомогания, субфебрильной температуры [1, 2]. Как правило, первичное вирусное инфицирование происходит на поверхности эпителия носовой полости, где возникает индукция врожденного иммунитета, эффективная в предотвращении распространения инфекции в нижние дыхательные пути. Создаваемый турбулентный поток вдыхаемого воздуха в полости носа способствует максимальному осаждению инфекционных частиц в носовой слизи, содержащей антимикробные пептиды и ферменты [3].

Термочувствительность респираторных вирусов

Инициация инфекционного процесса на слизистой оболочке носа в значительной степени связана с «температурной чувствительностью» сезонных респираторных вирусов, большая часть из которых легко реплицируются при низких температурах в верхних дыхательных путях [4, 5]. Их размножение подавляется при температуре свыше 37°C, что характерно для риновирусов, реплицирующихся при температуре, равной температуре слизистой оболочки полости носа (до 32°C), альфа- и бета-коронавирусов (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-NKU1), аденовируса (HAdV), реплицирующихся при температуре, близкой к температуре верхних дыхательных путей человека (32–34°C), особенно у пациентов с болезнями органов дыхания с нередко присутствующим нарушением респираторного теплообмена. В эксперименте на клетках респираторного эпителия линии A549 показано, что низкая температура (33°C) способствует тиражированию HAdV за счет усиления внутриклеточного ошелачивания и гликолиза, которые, в свою очередь, эффективно ингибируются подкислением внеклеточной среды [6].

Менее исследован температурный режим репликации для коронавирусов SARS-CoV-2 и MERS-CoV. Проведенное сравнение сезонных коронавирусов человека (HCoV-229E и HCoV-NL63), вызывающих простуду, с приводящими к летальному исходу SARS-CoV-2 и MERS-CoV в первичных эпителиальных клетках носовой полости показало, что если HCoV-229E и HCoV-NL63 размножались более эффективно при 33°C (температуре в носовой полости), чем при 37°C (температуре в легких), то SARS-CoV-2 был присущ промежуточный фенотип, он оптимально реплицировался при 33°C, но на поздних сроках наблюдения; для MERS-CoV не было различий в репликации при любой из вышеуказанных температур [3, 7]. Более того, сравнительная оценка исходной версии первого выявленного штамма Ухань-1 SARS-CoV-2 с последующим его вариантом – омикроном BA.1 на модели клеток эпителия полости носа с целью определения, эволюционировал ли последний в сторону вирусов,

вызывающих обычную простуду, свидетельствовала о сохранении свойств промежуточного фенотипа. При этом кинетика репликации омикрона BA.1 при 33°C демонстрировала ее ускорение в культурах клеток [8]. В то же время, титры вируса оставались достаточно высокими (пиковыми) и на поздних временных этапах наблюдения (~240 часов после заражения) при любой из температур (33°C и 37°C). Омикрон BA.1 не подвергался элиминации, как это наблюдалось в случае сезонных вирусов, вызывающих простуду [3]. Отдельно следует обратить внимание на вирус гриппа A H3N2 (A/Brisbane/10/2007, IAV), который, как и SARS-CoV-2, MERS-CoV после заражения на протяжении длительного времени (144 часов) сохранял высокие титры и плохо элиминировался эпителиальными клетками носовой полости [3]. Это могло свидетельствовать о большей способности данных штаммов вирусов уклоняться от распознавания, обходить противовирусную защиту, активировать воспалительный иммунный ответ, используя различные стратегии при пенетрации в легкие.

Первичный иммунный ответ при респираторных вирусных инфекциях

Первичный иммунный ответ связан с активацией сигнального пути интерферона (IFN) на поверхности назального эпителия после узнавания вирусных частиц, что приводит к формированию «противовирусного состояния», ограничивающего распространение вируса. Как показали исследования, ответ носит температурно-зависимый характер. Побочным продуктом репликации и транскрипции вирусной РНК является двухцепочечная РНК (дцРНК), которая представляет собой патоген-ассоциированный молекулярный паттерн (PAMP) и распознается внутриклеточными рецепторами MDA5 (ассоциированный с дифференцировкой меланомы белок 5) и RIG-I (ген-I, индуцируемый ретиноевой кислотой) [9–11]. Обнаружение дцРНК является центральным механизмом врожденной иммунной защиты. Было показано, что MDA5 распознает длинные дцРНК, которые образуются при репликации коронавируса, а RIG-I – более короткие дцРНК, содержащие трифосфатную или дифосфатную группу на 5'-конце [12, 13]. Передача сигнала происходит через адаптерную молекулу – митохондриальный противовирусный сигнальный белок (MAVS), который через ферменты TBK1 (TANK-связывающая киназа) и IKKε (ингибитор киназы ядерного фактора-κB) фосфорилирует и активирует такие интерферон-регулирующие факторы (IRF), как IRF3, IRF7 и фактор транскрипции NF-κB [13]. Активированные IRF3/7 перемещаются в ядро, опосредуя транскрипцию генов IFN первого (IFN-α и IFN-β) и третьего типа (IFN-λ) [14].

Если рецептор IFN I типа встречается повсеместно, то экспрессия рецептора III типа в респираторном тракте ограничена эпителиальными клетками и под-

группой иммунных клеток [15, 16]. Интерфероны высвобождаются из инфицированных клеток и, связываясь с рецепторами, индуцируют сигнализацию янус-киназы 1 (JAK1) и тирозинкиназы 2 (Тук2), которые, в свою очередь, фосфорилируют факторы транскрипции STAT [9, 17, 18]. Впоследствии белки STAT1 и STAT2 образуют стабильный комплекс с регуляторным фактором интерферона 9 (IRF9) [13, 18]. Активированные p-STAT белки мигрируют в ядро, где они индуцируют транскрипцию сотен генов, стимулируемых интерфероном (ISG), с разнообразными противовирусными эффекторными функциями, которые нацелены на множество этапов цикла репликации вируса [3, 11]. Помимо этого, запускаются дополнительные противовирусные механизмы врожденного иммунитета, способствующие ограничению репликации вируса, они индуцируются вторично после распознавания дцРНК и включают путь активации протеинкиназы R (PKR) и систему олигоденилатсинтетазы (OAS)/рибонуклеазы L (RNase L) [8, 18]. Распознавание дцРНК OAS приводит к образованию 2',5'-олигоденилатов, которые активируют рибонуклеазу (РНКазу) L для деградации одноцепочечной РНК хозяина и вируса. Активация PKR способствует димеризации и аутофосфорилированию с последующим фосфорилированием eIF2 α (субъединицы α фактора инициации трансляции 2) и ингибированием трансляции. Пути, активированные дцРНК, как РНКазы L, так и PKR, приводят к снижению репликации вируса, клеточному апоптозу и воспалению [8, 19, 20]. Как показали исследования (рис.), ответы на вирусы обычной сезонной простуды, такие как HCoV-229E и HCoV-NL63 и др., зависят от типа клеток, включая моноциты, нейтрофилы и естественные клетки-киллеры (НК-клетки), обеспечивая оптимальную систему защиты первой линии. Эти вирусы вызывают раннюю и значительно большую продукцию IFN при инфицировании, в сравнении с более патогенными штаммами HCoV, в условиях эксперимента на первичных культурах клеток назального эпителия [3, 8, 21].

Скоординированная ранняя передача сигналов IFN в эпителии носовой полости важна для благоприятных исходов заболеваний. В экспериментальной модели было показано, что если у мышей отсутствовал полноценный функциональный ответ IFN III типа, то снижался контроль над репликацией вируса гриппа в верхних дыхательных путях, приводя к утяжелению течения болезни [16, 22]. Также представлены данные, свидетельствующие, что SARS-CoV-2 вызывает слабый отсроченный ответ IFN, индуцирует умеренную и очень замедленную передачу сигналов IFN в первичных культурах, полученных из эпителия носовой полости человека, что позволяет продлить репликацию вируса [8]. Если ранняя реакция IFN оказывает защитное действие, то отсроченная является патогенной и провоспалительной, запускающей каскад сложных молекулярных процессов. Помимо того, у пациентов с

SARS-CoV с замедленным или нарушенным ответом IFN, как и при вирусе гриппа А, на следующем этапе наблюдается изменение адаптивного иммунного ответа, связанного с продукцией цитокинов и хемокинов, участием антиген-специфических В- и Т-лимфоцитов и сигнатуры ISG [23–25]. Если высокое содержание IFN, наблюдаемое при обычной сезонной инфекции, способствует удалению вируса на ранних стадиях процесса, то его низкий уровень позволяет патогенам сопротивляться элиминации, способствуя инфицированию нижних дыхательных путей, сильной воспалительной реакции на поздних стадиях заболевания с неблагоприятными клиническими исходами.

Помимо иммунного барьера, описанного выше, назальные эпителиальные клетки, благодаря различным видам соединений (плотные, щелевые, адгезионные контакты и десмосомы), образуют физический барьер, блокирующий проникновение микроорганизмов вглубь [13, 26]. Целостность плотных соединений и нарушение проницаемости эпителиальной мембраны в ходе инфекции могут быть оценены по снижению трансэпителиального электрического сопротивления. Еще одной неиммунной линией защиты от респираторных вирусов считается слой слизи, содержащей муцины, – макромолекулы, образующие дополнительный физико-химический барьер, который задерживает патогены и облегчает их удаление за счет движения ресничек эпителия. Одна из изоформ муцинов, MUC5AC, содержит мотивы сиаловой кислоты, соединенные α 2,3-связями, которые могут действовать как растворимые рецепторы-приманки, блокирующие прикрепление специфических вирусных патогенов к поверхности эпителиальных клеток [16, 27]. Эпителиальный барьер важен для поддержания ионного обмена и клеточного гомеостаза. Функция эпителиальных клеток дыхательных путей регулируется потоком Ca²⁺, изменение концентрации которого запускает ряд противовирусных путей, включая передачу сигналов IFN [28]. Ключевыми регуляторами кальциевого гомеостаза в клетке в настоящее время рассматриваются катионные каналы с транзитным рецепторным потенциалом (TRP). Холод- и ментол-чувствительный канал TRPM8, экспрессируемый в различных клетках респираторного тракта, имеет большое значение в механизмах патогенеза бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, регулируя процессы, связанные с воспалением, секрецией слизи, а также нейрорефлекторные реакции [29]. Возможная роль TRPM8 в холод-индуцированных реакциях респираторного тракта при острой респираторной вирусной инфекции служит в настоящее время перспективным объектом исследований.

Длительное инфицирование, нарушение регуляции эпителиального барьера, секреции могут привести к повреждению расположенных рядом эндотелиальных клеток, обеспечивая доступ к нижележащим тканям [30]. Так, при SARS-CoV-2 наблюдается потеря целост-

ности основных компонентов плотных контактов (клаудина-1 и окклюдина), повышение проницаемости эпителиальной мембраны, снижение экспрессии транскрипционного фактора Foxj1, регулирующего цилиогенез, что приводит к потере функции реснитчатых эпителиальных клеток, мукоцилиарной дисфункции, повреждению барьера, позволяя вирусу быстрее передаваться от клетки к клетке [8, 27, 31, 32]. Существуют сведения об изменении количества и активности циркулирующих мукозально-ассоциированных инвариантных Т-клеток (MAIT-клеток), участвующих в мукозальном иммунном ответе у пациентов с COVID-

19 [27], а гиперпродукция таких муцинов как MUC1 и MUC5AC способствует прогрессированию заболевания [33]. Кроме того показано, что малый оболочечный белок E SARS-CoV-2 взаимодействует с PALS1 (белком комплекса плотных соединений), влияя на его поляриность, модифицируя его субклеточное распределение и задерживая образование плотных межклеточных контактов [34]. Предполагается, что захват PALS1 вирусным белком E играет определяющую роль в нарушении целостности легочного эпителия у пациентов с COVID-19.

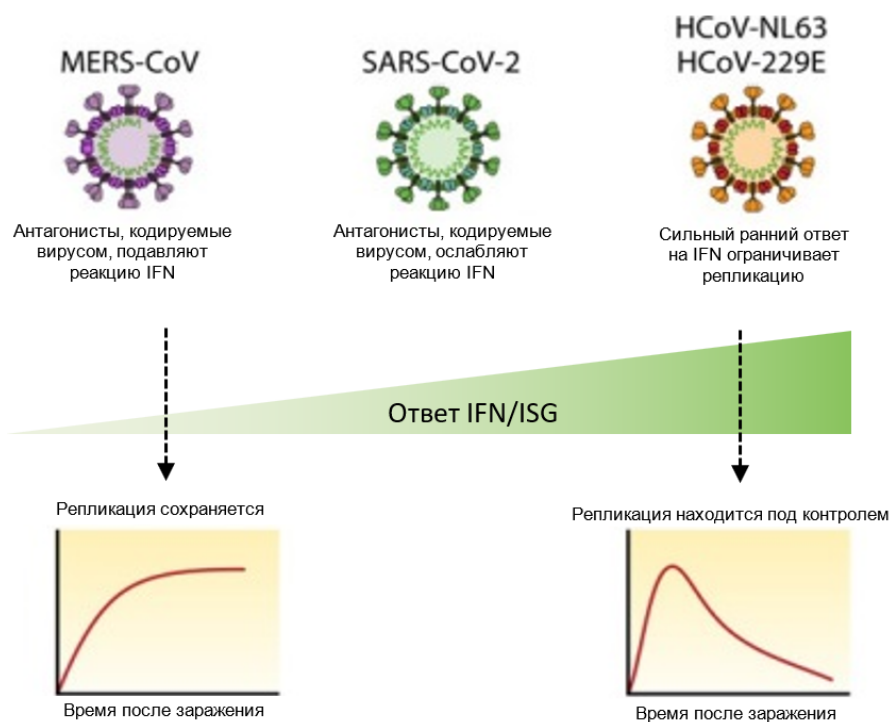


Рис. Интерфероновый ответ во время инфекции различными коронавирусами человека (HCoV). При заражении у больного запускается противовирусный ответ с продукцией интерферона (IFN). Патогенные коронавирусы человека кодируют дополнительные белки, которые подавляют реакцию на IFN. При заражении MERS-CoV реакция на IFN минимальна, а при заражении SARS-CoV-2 наблюдается как замедленная, так и промежуточная активация интерферона, что способствует длительной репликации вируса, наиболее распространенные респираторные вирусы, такие как HCoV-NL63 и HCoV-229E не могут эффективно подавлять реакцию на интерферон, что приводит к ее усилению и способствует выведению вируса из организма [13].

Если сезонные респираторные инфекции верхних дыхательных путей вызывают локальный иммунный ответ и позволяют человеку продолжать условно «нормальную жизнедеятельность», то проникновение вирусных частиц в нижние дыхательные пути сопровождается гипертрофической реакцией, опосредованной большим спектром провоспалительных цитокинов (интерлейкином (IL)-6, IL-1 β , IL-2, IL-7, фактором некроза опухоли (TNF)- α , гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF), белком, индуцируемым гамма-интерфероном (IP-10), моноцитарными хемоаттрактантами белками (MCP-1 и MCP-1A) и т.д.), появлением системного ответа организма в виде высокой температуры, характерной для

гриппа, различных форм пневмоний, тяжёлого острого респираторного синдрома [35–37].

Связь респираторных вирусных инфекций с температурой и сезонами года

Как сказано выше, температура слизистой носа – один из важных факторов для размножения вирусов, регулирующий механизм репликации и передачи сигналов, связанных с ответом IFN. Наряду с этим важное значение имеет температура окружающей среды и ее влажность. Физиологические значения температуры при сохраненной функции носа вырастают с 33-34°C и относительной влажности около 90% в носовой полости до температуры 37°C и относительной влажно-

сти 100% в альвеолах, являясь оптимальными для здорового человека. Вдыхание низкотемпературного воздуха приводит к охлаждению эпителия слизистой носа, что угнетает мукоцилиарный клиренс, ограничивает фагоцитоз клетками врождённого иммунитета, которые служат первым барьером для респираторных вирусов [16]. Считается, что не только холодный, но и сухой воздух изменяют реологические свойства слизи [4]. В экспериментальной модели мышей, инфицированных вирусом гриппа А, низкая влажность воздуха нарушала мукоцилиарную функцию по удалению вирионов, застрявших в слизи, снижала противовирусную защиту эпителиальных клеток, зависящую от IFN 1 типа и противодействовала восстановлению поврежденного эпителия [38]. Исследования указывают на то, что переносимые по воздуху оболочечные вирусы более стабильны при низкой и высокой относительной влажности атмосферного воздуха, чем при оптимальной [16]. Важно отметить, что изменение температуры в дыхательных путях ниже оптимальной также может улучшить стабильность липидного бислоя в оболочечных вирусах [38].

В эксперименте показано, что инфицированные животные, подвергшиеся воздействию низких температур окружающей среды, выделяют значительно большее количество вирусных частиц [43]. Как полагают авторы, это связано с увеличением периода полужизни вируса, его большей стабильностью в полости носа, когда эпителий слизистой оболочки охлаждался более холодным воздухом, а также вследствие снижения активности протеаз. Кроме того, выживаемость вируса может определяться структурой и физическими свойствами его внешней оболочки, которая у сезонных вирусов включает липидные соединения. Когда воздух достаточно холодный и сухой, липидная оболочка вируса дольше остаётся стабильной, попадая в верхние дыхательные пути, а под воздействием положительных температур, она становится текучей [37, 44]. Существует тесная корреляция между передачей вируса, числом заболевших, временем выживания вирусных аэрозолей, низкой температурой и влажностью атмосферного воздуха. Ранее было показано, что вирус гриппа всегда стабилен при низкой относительной влажности воздуха, это приводит к его активации и усиленной передаче, а увеличение относительной влажности более 50% нарушает существующую стабильность [39, 43]. Попутно следует отметить, в зимний период времени сухой воздух характерен не только для улицы, но и для жилых комнат, что может в разы увеличить распространение вируса [45], поскольку абсолютная влажность в помещении обычно коррелирует со значениями вне помещения. Также существуют исследования, показавшие наличие даже у бессимптомных носителей различных респираторных вирусов, находящихся в «спящем» состоянии. Они активируются при локальном понижении температуры, при резком похолодании [39], и любая физиологическая ре-

акция после холодового воздействия (переохлаждение, ношение мокрой одежды после дождя, нахождение в комнате с сильным кондиционированием) может явиться триггером респираторного заболевания.

Термическая чувствительность вируса и его распространение напрямую зависят от сезона года и климатических условий [39]. Зимний пик заболеваемости обычно связывают с лучшей выживаемостью респираторно-синцитиальных вирусов и гриппа, а также с увеличением возможностей для передачи инфекции, когда люди больше коммуницируют, больше проводят времени в помещении с плохой вентиляцией, больше переохлаждаются при прогулке на воздухе [40]. Так, R.E. Davis et al. [35] наблюдали значимый прирост заболеваемости гриппом даже в условиях «умеренного» климата с наступлением похолодания и снижения влажности окружающего воздуха. Ранее была найдена прямая связь между сезонным снижением температуры и влажности атмосферного воздуха с ежедневной смертностью от гриппа и пневмонии в холодное время года [2, 35]. Исследования свидетельствуют о том, что коронавирус SARS-CoV-2, как и вирус гриппа, также распространяется быстрее зимой [25, 41]. После первоначального пика положительных результатов тестов на SARS-CoV-2 весной 2020 года показатели заболеваемости резко снизились в летние месяцы в большинстве стран мира, расположенных в умеренных климатических зонах Северного полушария. Однако, существуют данные о круглогодичных вспышках заболеванием COVID-19 среди людей, работающих продолжительное время при низких температурах окружающего воздуха, например, на мясо- и птицеперерабатывающих предприятиях [42].

Респираторные вирусные инфекции и болезни органов дыхания

Доказано, что вирусные инфекции являются причиной 60–80% обострений бронхиальной астмы, а также могут служить этиологическим фактором, вызывающим астму у детей [46, 47]. Клинические исследования подтвердили, что как инкубационный период, так и продолжительность выделения вируса значительно удлиняются у детей с астмой. После экспериментального заражения риновирусом у 60% лиц с бронхиальной астмой сохранялась вирусная РНК в течение 2 недель, а более 40% оставались риновирус-положительными через 6 недель после экспериментального заражения [46]. Не следует забывать и о существовании у некоторых больных коинфицирования – присутствия в дыхательных путях нескольких патогенов, меняющих микробное сообщество зачастую не в лучшую сторону и способствуя хронизации воспаления. Так, например, в образцах мазков из носа и носоглотки, собранных у пациентов с гриппоподобными заболеваниями, наиболее частым ко-возбудителем был золотистый стафилококк, обнаруженный примерно в 30% случаев, SARS-CoV-2 (25%), ринови-

рус (15%) и вирус простого герпеса 6 типа (10%). По некоторым данным, сочетание вирусных и бактериальных патогенов составляет примерно 69%, вирус-вирусных коинфекций – 23% [48, 49].

Заключение

Таким образом, существует множество различных факторов, влияющих на восприимчивость организма к вирусным инфекциям, связанных как с внешними причинами – поведенческими особенностями групп людей, климато-географическими условиями, встречаемыми вирусами, так и с внутренним нарушением неспецифических защитных механизмов респираторного тракта, снижением иммунной защиты в зимние месяцы, иммунодефицитными состояниями, экспрессией генов с апрегуляцией на фоне локального охлаждения дыхательных путей, имеющимися на тот момент хроническими заболеваниями органов дыхания, обост-

ряющимися при инфицировании организма вирусами. Будущие направления исследований должны опираться на поиск взаимосвязей в области исследования патофизиологических особенностей патогенеза хронических болезней органов дыхания, поскольку вирусные инфекции являются одной из основных причин прогрессирования процесса в легких.

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. Johnston S. Impact of viruses on airway diseases // Eur. Respir. Rev. 2005. Vol.14, №95. P.57–61. <https://doi.org/10.1183/09059180.05.00009503>
2. Mäkinen T.M., Juvonen R., Jokelainen J., Harju T.H., Peitso A., Bloigu A., Silvennoinen-Kassininen S., Leinonen M., Hassi J. Cold temperature and low humidity are associated with increased occurrence of respiratory tract infections // Respir. Med. 2009. Vol.103, №3. P.456–462. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.011>
3. Otter C.J., Renner D.M., Fausto A., Tan L.H., Cohen N.A., Weiss S.R. Interferon signaling in the nasal epithelium distinguishes among lethal and common cold coronaviruses and mediates viral clearance // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2024. Vol.121, №21. Article number:e2402540121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2402540121>
4. Eccles R. Why is temperature sensitivity important for the success of common respiratory viruses? // Rev. Med. Virol. 2021. Vol.31, №1. P.1–8. <https://doi.org/10.1002/rmv.2153>
5. Keep S., Stevenson-Leggett P., Steyn A., Oade M.S., Webb I., Stuart J., Vervelde L., Britton P., Maier H.J., Bickerton E. Temperature sensitivity: a potential method for the generation of vaccines against the avian coronavirus infectious bronchitis virus // Viruses. 2020. Vol.12, №7. Article number:754. <https://doi.org/10.3390/v12070754>
6. Sun W., Ma Z., Cao J., Zhang J. Low temperature increases adenovirus replication via intracellular alkalization // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2025. Vol.15. Article number:1648576. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1648576>
7. Otter C.J., Fausto A., Tan L.H., Khosla A.S., Cohen N.A., Weiss S.R. Infection of primary nasal epithelial cells differentiates among lethal and seasonal human coronaviruses // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2023. Vol.120. Article number:e2218083120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2218083120>
8. Tanneti N.S., Patel A.K., Tan L.H., Marques A.D., Perera R.A.P.M., Sherrill-Mix S., Kelly B.J., Renner D.M., Collman R.G., Rodino K., Lee C., Bushman F.D., Cohen N.A., Weiss S.R. Comparison of SARS-CoV-2 variants of concern in primary human nasal cultures demonstrates Delta as most cytopathic and Omicron as fastest replicating // mBio. 2024. Vol.15, №4. Article number:e0312923. <https://doi.org/10.1128/mbio.03129-23>
9. Hur S. Double-stranded RNA sensors and modulators in innate immunity // Annu. Rev. Immunol. 2019. Vol.37. P.349–375. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041356>
10. Fehr A., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis // Methods Mol. Biol. 2015. Vol.1282. P.1–23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
11. Schoggins J.W. Interferon-stimulated genes: what do they all do? // Annu. Rev. Virol. 2019. Vol.6, №1. P.567–584. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092818-015756>
12. Pichlmair A., Schulz O., Tan C.-P., Rehwinkel J., Kato H., Takeuchi O., Akira S., Way M., Reis e Sousa C. Activation of MDA5 requires higher-order RNA structures generated during virus infection // J. Virol. 2009. Vol.83, №20. P.10761–10769. <https://doi.org/10.1128/JVI.00770-09>
13. Tanneti N.S., Stillwell H.A., Weiss S.R. Human coronaviruses: activation and antagonism of innate immune responses // Rev. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2025. Vol.89, №1. Article number:e0001623. <https://doi.org/10.1128/membr.00016-23>
14. Liu S., Cai X., Wu J., Cong Q., Chen X., Li T., Du F., Ren J., Wu Y.T., Grishin N.V., Chen Z.J. Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation // Science. 2015. Vol.347, №6227. Article number:aaa2630. <https://doi.org/10.1126/science.aaa2630>
15. Stanifer M.L., Guo C., Doldan P., Boulant S. Importance of type I and III interferons at respiratory and intestinal barrier surfaces // Rev. Front. Immunol. 2020. Vol.11. Article number:608645. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.608645>
16. Benam K.H., Denney L., Ho L.-P. How the respiratory epithelium senses and reacts to influenza virus // Am. J. Respir.

Cell Mol. Biol. 2019. Vol.60, №3. P.259–268. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0247TR>

17. Plataniotis L.C. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signaling // *Nat. Rev. Immunol.* 2005. Vol.5, №5. P.375–386. <https://doi.org/10.1038/nri1604>

18. Khatun O., Kaur S., Tripathi S. Anti-interferon armamentarium of human coronaviruses // *Cell. Mol. Life Sci.* 2025. Vol.82, №1. Article number:116. <https://doi.org/10.1007/s00018-025-05605-z>

19. Chakrabarti A., Banerjee S., Franchi L., Loo Y.M., Gale M.Jr, Núñez G., Silverman R.H. RNase L activates the NLRP3 inflammasome during viral infections // *Cell Host Microbe.* 2015. Vol.17, №4. P.466–477. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.02.010>

20. Balachandran S., Kim C.N., Yeh W.C., Mak T.W., Bhalla K., Barber G.N. Activation of the dsRNA-dependent protein kinase, PKR, induces apoptosis through FADD-mediated death signaling // *EMBO J.* 1998. Vol.17, №23. P.6888–6902. <https://doi.org/10.1093/emboj/17.23.6888>

21. Shi G., Li T., Lai K.K., Johnson R.F., Yewdell J.W., Compton A.A. Omicron Spike confers enhanced infectivity and interferon resistance to SARS-CoV-2 in human nasal tissue // *Nat. Commun.* 2024. Vol.15, №1. Article number:889. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45075-8>

22. Klinkhammer J., Schnepf D., Ye L., Schwaderlapp M., Gad H.H., Hartmann R., Garcin D., Mahlaköiv T., Staeheli P. IFN- λ prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs and limits virus transmission // *Elife.* 2018. Vol.7. P.1–18. <https://doi.org/10.7554/eLife.33354>

23. Cameron M.J., Ran L., Xu L., Danesh A., Bermejo-Martin J.F., Cameron C.M., Muller M.P., Gold W.L., Richardson S.E., Poutanen S.M., Willey B.M., DeVries M.E., Fang Y., Seneviratne C., Bosinger S.E., Persad D., Wilkinson P., Greller L.D., Somogyi R., Humar A., Keshavjee S., Louie M., Loeb M.B., Brunton J., McGeer A.J.; Canadian SARS Research Network; Kelvin D.J. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome // *J. Virol.* 2007. Vol.81, №16. P.8692–8706. <https://doi.org/10.1128/JVI.00527-07>

24. Denney L., Ho L.-P. The role of respiratory epithelium in host defence against influenza virus infection // *Rev. Biomed. J.* 2018. Vol.41, №4. P.218–233. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.08.004>

25. Ramasamy R. Perspective of the relationship between the susceptibility to initial SARS-CoV-2 infectivity and optimal nasal conditioning of inhaled air // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol.22, №15. Article number:7919. <https://doi.org/10.3390/ijms22157919>

26. Linfield D.T., Raduka A., Aghapour M., Rezaee F. Airway tight junctions as targets of viral infections // *Tissue Barriers.* 2021. Vol.9, №2. Article number:1883965. <https://doi.org/10.1080/21688370.2021.1883965>

27. Noh H.E., Rha M.S. Mucosal immunity against SARS-CoV-2 in the respiratory tract // *Pathogens.* 2024. Vol.13, №2. Article number:113. <https://doi.org/10.3390/pathogens13020113>

28. Berlansky S., Sallinger M., Grabmayr H., Humer C., Bernhard A., Fahrner M., Frischauf I. Calcium signals during SARS-CoV-2 infection: assessing the potential of emerging therapies // *Rev. Cells.* 2022. Vol.11, №2. Article number:253. <https://doi.org/10.3390/cells11020253>

29. Koivisto A.P., Belvisi M.G., Gaudet R., Szallasi A. Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2022. Vol.21, №1. P.41–59. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00268-4>

30. Deinhardt-Emmer S., Böttcher S., Häring C., Giebler L., Henke A., Zell R., Jungwirth J., Jordan P.M., Werz O., Hornung F., Brandt C., Marquet M., Mosig A.S., Pletz M.W., Schacke M., Rödel J., Heller R., Nietzsche S., Löffler B., Ehrhardt C. SARS-CoV-2 causes severe epithelial inflammation and barrier dysfunction // *J. Virol.* 2021. Vol.95, №10. Article number:e00110-21. <https://doi.org/10.1128/JVI.00110-21>

31. Zhang J., Yang W., Roy S., Liu H., Roberts R.M., Wang L., Shi L., Ma W. Tight junction protein occludin is an internalization factor for SARS-CoV-2 infection and mediates virus cell-to-cell transmission // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2023. Vol.120, №17. Article number:e2218623120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2218623120>

32. Gonzalez-Rubio J., Le-Trilling V.T.K., Baumann L., Cheremkhina M., Kubiza H., Luengen A.E., Reuter S., Taube C., Ruetten S., Duarte Campos D., Cornelissen C.G., Trilling M., Thiebies A.L. SARS-CoV-2 particles promote airway epithelial differentiation and ciliation // *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023. Vol.11. Article number:1268782. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1268782>

33. Lu W.J., Liu X.Q., Wang T., Liu F., Zhu A.R., Lin Y.P., Luo J., Ye F., He J., Zhao J., Li Y., Zhong N. Elevated MUC1 and MUC5AC mucin protein levels in airway mucus of critical ill COVID-19 patients // *J. Med. Virol.* 2021. Vol.93. P.582–584. <https://doi.org/10.1002/jmv.26406>

34. Teoh K.T., Siu Y.L., Chan W.L., Schlüter M.A., Liu C.J., Peiris J.S., Bruzzone R., Margolis B., Nal B. The SARS coronavirus E protein interacts with PALS1 and alters tight junction formation and epithelial morphogenesis // *Mol. Biol. Cell.* 2010. Vol.21, №22. P.3838–3852. <https://doi.org/10.1091/mbc.E10-04-0338>

35. Davis R.E., Rossier C.E., Enfield K.B. The impact of weather on influenza and pneumonia mortality in New York City, 1975–2002: a retrospective study // *PLoS One.* 2012. Vol.7, №3. Article number:e34091. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034091>

36. Onozuka D., Hagihara A. Non-stationary dynamics of climate variability in synchronous influenza epidemics in Japan // *Int. J. Biometeorol.* 2015. Vol.59, №9. P.1253–1259. <https://doi.org/10.1007/s00484-014-0936-z>

37. Audi A., Allbrahim M., Kaddoura M., Hijazi G., Yassine H.M., Zaraket H. Seasonality of respiratory viral infections:

will COVID-19 follow suit? // *Front. Public Health.* 2020. Vol.8. Article number:567184. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.567184>

38. Kudo E., Song E., Yockey L.J., Rakib T., Wong P.W., Homer R.J., Iwasaki A. Low ambient humidity impairs barrier function and innate resistance against influenza infection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019. Vol.116, №22. P.10905–10910. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902840116>

39. Shaw Stewart P.D., Bach J.L. Temperature dependent viral tropism: understanding viral seasonality and pathogenicity as applied to the avoidance and treatment of endemic viral respiratory illnesses // *Rev. Med. Virol.* 2022. Vol.32, №1. Article number:e2241. <https://doi.org/10.1002/rmv.2241>

40. Moriyama M., Hugentobler W.J., Iwasaki A. Seasonality of respiratory viral infections // *Annu. Rev. Virol.* 2020. Vol.7, №1. P.83–101. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-012420-022445>

41. Baker R.E., Yang W., Vecchi G.A., Metcalf C.J.E., Grenfell B.T. Assessing the influence of climate on wintertime SARS-CoV-2 outbreaks // *Nat. Commun.* 2021. Vol.12, №1. Article number:846. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-20991-1>

42. Cunningham L., Nicholson P.J., O'Connor J., McFadden J.P. Cold working environments as an occupational risk factor for COVID-19 // *Occup. Med. (Lond).* 2021. Vol.71, №6-7. P.245–247. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa195>

43. Lowen A.C., Steel J. Roles of humidity and temperature in shaping influenza seasonality // *J. Virol.* 2014. Vol.88, №14. P.7692–7695. <https://doi.org/10.1128/JVI.03544-13>

44. Polozov I.V., Bezrukov L., Gawrisch K., Zimmerberg J. Progressive ordering with decreasing temperature of the phospholipids of influenza virus // *Nat. Chem. Biol.* 2008. Vol.4, №4. P.248–255. <https://doi.org/10.1038/nchembio.77>

45. Lofgren E., Fefferman N., Naumov Y.N., Gorski J., Naumova E.N. Influenza seasonality: underlying causes and modeling theories // *J. Virol.* 2007. Vol.81. P.5429–5436. <https://doi.org/10.1128/JVI.01680-06>

46. Du X., Yang M. Unraveling the mechanisms of virus-induced asthma exacerbation: epithelial injury, immune dysregulation, and novel interventions // *Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med.* 2025. Vol.3, №3. P.164–181. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2025.08.003>

47. Ma R., Zhang C., Zhang Y., Tan H., Zhang Y., Li Q., Bai Y., Sun X. The impact of respiratory syncytial virus on asthma development and exacerbation // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2025. Vol.135, №3. P.268–275. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2025.05.011>

48. Upadhyay P., Reddy J., Proctor T., Sorel O., Veereshlingam H., Gandhi M., Wang X., Singh V. Expanded PCR panel testing for identification of respiratory pathogens and coinfections in influenza-like illness // *Diagnostics (Basel).* 2023. Vol.13, №12. Article number:2014. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13122014>

49. Wang C., Zhang Y.-M., Li M., Cheng K.-J. The role of virus in nasal inflammation // *Eur. J. Med. Res.* 2025. Vol.30, №1. Article number:1272. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-03516-0>

REFERENCES

1. Johnston S. Impact of viruses on airway diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2005; 14(95):57–61. <https://doi.org/10.1183/09059180.05.00009503>

2. Mäkinen T.M., Juvonen R., Jokelainen J., Harju T.H., Peitso A., Bloigu A., Silvennoinen-Kassinen S., Leinonen M., Hassi J. Cold temperature and low humidity are associated with increased occurrence of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2009; 103(3):456–462. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.011>

3. Otter C.J., Renner D.M., Fausto A., Tan L.H., Cohen N.A., Weiss S.R. Interferon signaling in the nasal epithelium distinguishes among lethal and common cold coronaviruses and mediates viral clearance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2024; 121(21):e2402540121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2402540121>

4. Eccles R. Why is temperature sensitivity important for the success of common respiratory viruses? *Rev. Med. Virol.* 2021; 31(1):1–8. <https://doi.org/10.1002/rmv.2153>

5. Keep S., Stevenson-Leggett P., Steyn A., Oade M.S., Webb I., Stuart J., Vervelde L., Britton P., Maier H.J., Bickerton E. Temperature sensitivity: A potential method for the generation of vaccines against the avian coronavirus infectious bronchitis virus. *Viruses* 2020; 12(7):754. <https://doi.org/10.3390/v12070754>

6. Sun W., Ma Z., Cao J., Zhang J. Low temperature increases adenovirus replication via intracellular alkalization. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2025; 15:1648576. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1648576>

7. Otter C.J., Fausto A., Tan L.H., Khosla A.S., Cohen N.A., Weiss S.R. Infection of primary nasal epithelial cells differentiates among lethal and seasonal human coronaviruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2023; 120:e2218083120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2218083120>

8. Tanneti N.S., Patel A.K., Tan L.H., Marques A.D., Perera R.A.P.M., Sherrill-Mix S., Kelly B.J., Renner D.M., Collman R.G., Rodino K., Lee C., Bushman F.D., Cohen N.A., Weiss S.R. Comparison of SARS-CoV-2 variants of concern in primary human nasal cultures demonstrates Delta as most cytopathic and Omicron as fastest replicating. *mBio* 2024; 15(4):e0312923. <https://doi.org/10.1128/mbio.03129-23>

9. Hur S. Double-stranded RNA sensors and modulators in innate immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2019; 37:349–375. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041356>

10. Fehr A., Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* 2015; 1282:1–23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1

11. Schoggins J.W. Interferon-stimulated genes: What do they all do? *Annu. Rev. Virol.* 2019; 6(1):567–584.

<https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092818-015756>

12. Pichlmair A., Schulz O., Tan C.-P., Rehwinkel J., Kato H., Takeuchi O., Akira S., Way M., Reis e Sousa C. Activation of MDA5 requires higher-order RNA structures generated during virus infection. *J. Virol.* 2009; 83(20):10761–10769. <https://doi.org/10.1128/JVI.00770-09>

13. Tanneti N.S., Stillwell H.A., Weiss S.R. Human coronaviruses: activation and antagonism of innate immune responses. *Rev. Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2025; 89(1):e0001623. <https://doi.org/10.1128/membr.00016-23>

14. Liu S., Cai X., Wu J., Cong Q., Chen X., Li T., Du F., Ren J., Wu Y.T., Grishin N.V., Chen Z.J. Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation. *Science* 2015; 347(6227):aaa2630. <https://doi.org/10.1126/science.aaa2630>

15. Stanifer M.L., Guo C., Doldan P., Boulant S. Importance of type I and III interferons at respiratory and intestinal barrier surfaces. *Rev. Front. Immunol.* 2020; 11:608645. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.608645>

16. Benam K.H., Denney L., Ho L.-P. How the respiratory epithelium senses and reacts to influenza virus. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2019; 60(3):259–268. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0247TR>

17. Plataniotis L.C. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signaling. *Nat. Rev. Immunol.* 2005; 5(5):375–386. <https://doi.org/10.1038/nri1604>

18. Khatun O., Kaur S., Tripathi S. Anti-interferon armamentarium of human coronaviruses. *Cell. Mol. Life Sci.* 2025; 82(1):116. <https://doi.org/10.1007/s00018-025-05605-z>

19. Chakrabarti A., Banerjee S., Franchi L., Loo Y.M., Gale M. Jr, Núñez G., Silverman R.H. RNase L activates the NLRP3 inflammasome during viral infections. *Cell Host Microbe* 2015; 17(4):466–477. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.02.010>

20. Balachandran S., Kim C.N., Yeh W.C., Mak T.W., Bhalla K., Barber G.N. Activation of the dsRNA-dependent protein kinase, PKR, induces apoptosis through FADD-mediated death signaling. *EMBO J.* 1998; 17(23):6888–6902. <https://doi.org/10.1093/emboj/17.23.6888>

21. Shi G., Li T., Lai K.K., Johnson R.F., Yewdell J.W., Compton A.A. Omicron Spike confers enhanced infectivity and interferon resistance to SARS-CoV-2 in human nasal tissue. *Nat. Commun.* 2024; 15(1):889. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45075-8>

22. Klinkhammer J., Schnepf D., Ye L., Schwaderlapp M., Gad H.H., Hartmann R., Garcin D., Mahlaköiv T., Staeheli P. IFN-λ prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs and limits virus transmission. *Elife* 2018; 7:1–18. <https://doi.org/10.7554/eLife.33354>

23. Cameron M.J., Ran L., Xu L., Danesh A., Bermejo-Martin J.F., Cameron C.M., Muller M.P., Gold W.L., Richardson S.E., Poutanen S.M., Willey B.M., DeVries M.E., Fang Y., Seneviratne C., Bosinger S.E., Persad D., Wilkinson P., Greller L.D., Somogyi R., Humar A., Keshavjee S., Louie M., Loeb M.B., Brunton J., McGeer A.J.; Canadian SARS Research Network; Kelvin D.J. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome. *J. Virol.* 2007; 81(16):8692–8706. <https://doi.org/10.1128/JVI.00527-07>

24. Denney L., Ho L.-P. The role of respiratory epithelium in host defence against influenza virus infection. *Rev. Biomed. J.* 2018; 41(4):218–233. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.08.004>

25. Ramasamy R. Perspective of the relationship between the susceptibility to initial SARS-CoV-2 infectivity and optimal nasal conditioning of inhaled air. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(15):7919. <https://doi.org/10.3390/ijms22157919>

26. Linfield D.T., Raduka A., Aghapour M., Rezaee F. Airway tight junctions as targets of viral infections. *Tissue Barriers* 2021; 9(2):1883965. <https://doi.org/10.1080/21688370.2021.1883965>

27. Noh H.E., Rha M.S. Mucosal immunity against SARS-CoV-2 in the respiratory tract. *Pathogens* 2024; 13(2):113. <https://doi.org/10.3390/pathogens13020113>

28. Berlansky S., Sallinger M., Grabmayr H., Humer C., Bernhard A., Fahrner M., Frischauf I. Calcium signals during SARS-CoV-2 infection: Assessing the potential of emerging therapies. *Rev. Cells* 2022; 11(2):253. <https://doi.org/10.3390/cells11020253>

29. Deinhardt-Emmer S., Böttcher S., Häring C., Giebler L., Henke A., Zell R., Jungwirth J., Jordan P.M., Werz O., Hornung F., Brandt C., Marquet M., Mosig A.S., Pletz M.W., Schacke M., Rödel J., Heller R., Nietzsche S., Löffler B., Ehrhardt C. SARS-CoV-2 causes severe epithelial inflammation and barrier dysfunction. *J. Virol.* 2021; 95(10):e00110-21. <https://doi.org/10.1128/JVI.00110-21>

30. Koivisto A.P., Belvisi M.G., Gaudet R., Szallasi A. Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2022; 21(1):41–59. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00268-4>

31. Zhang J., Yang W., Roy S., Liu H., Roberts R.M., Wang L., Shi L., Ma W. Tight junction protein occludin is an internalization factor for SARS-CoV-2 infection and mediates virus cell-to-cell transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2023; 120(17):e2218623120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2218623120>

32. Gonzalez-Rubio J., Le-Trilling V.T.K., Baumann L., Cheremkhina M., Kubiza H., Luengen A.E., Reuter S., Taube C., Ruetten S., Duarte Campos D., Cornelissen C.G., Trilling M., Thiebes A.L. SARS-CoV-2 particles promote airway epithelial differentiation and ciliation. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023; 11:1268782. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1268782>

33. Lu W.J., Liu X.Q., Wang T., Liu F., Zhu A.R., Lin Y.P., Luo J., Ye F., He J., Zhao J., Li Y., Zhong N. Elevated MUC1 and MUC5AC mucin protein levels in airway mucus of critical ill COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2021; 93: 582–584. <https://doi.org/10.1002/jmv.26406>

34. Teoh K.T., Siu Y.L., Chan W.L., Schlüter M.A., Liu C.J., Peiris J.S., Bruzzone R., Margolis B., Nal B. The SARS coronavirus E protein interacts with PALS1 and alters tight junction formation and epithelial morphogenesis. *Mol. Biol. Cell* 2010;

21(22):3838–3352. <https://doi.org/10.1091/mbc.E10-04-0338>

35. Davis R.E., Rossier C.E., Enfield K.B. The impact of weather on influenza and pneumonia mortality in New York City, 1975–2002: a retrospective study. *PLoS One* 2012; 7(3):e34091. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034091>

36. Onozuka D., Hagihara A. Non-stationary dynamics of climate variability in synchronous influenza epidemics in Japan. *Int. J. Biometeorol.* 2015; 59(9):1253–1259. <https://doi.org/10.1007/s00484-014-0936-z>

37. Audi A., Allbrahim M., Kaddoura M., Hijazi G., Yassine H.M., Zaraket H. Seasonality of respiratory viral infections: Will COVID-19 follow suit? *Front. Public Health* 2020; 8:567184. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.567184>

38. Kudo E., Song E., Yockey L.J., Rakib T., Wong P.W., Homer R.J., Iwasaki A. Low ambient humidity impairs barrier function and innate resistance against influenza infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2019; 116(22):10905–10910. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902840116>

39. Shaw Stewart P.D., Bach J.L. Temperature dependent viral tropism: understanding viral seasonality and pathogenicity as applied to the avoidance and treatment of endemic viral respiratory illnesses. *Rev. Med. Virol.* 2022; 32(1):e2241. <https://doi.org/10.1002/rmv.2241>

40. Moriyama M., Hugentobler W.J., Iwasaki A. Seasonality of respiratory viral infections. *Annu. Rev. Virol.* 2020; 7(1):83–101. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-012420-022445>

41. Baker R.E., Yang W., Vecchi G.A., Metcalf C.J.E., Grenfell B.T. Assessing the influence of climate on winter-time SARS-CoV-2 outbreaks. *Nat. Commun.* 2021; 12(1):846. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-20991-1>

42. Cunningham L., Nicholson P.J., O'Connor J., McFadden J.P. Cold working environments as an occupational risk factor for COVID-19. *Occup. Med. (Lond.)* 2021; 71(6-7):245–247. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa195>

43. Lowen A.C., Steel J. Roles of humidity and temperature in shaping influenza seasonality. *J. Virol.* 2014; 88(14):7692–7695. <https://doi.org/10.1128/JVI.03544-13>

44. Polozov I.V., Bezrukov L., Gawrisch K., Zimmerberg J. Progressive ordering with decreasing temperature of the phospholipids of influenza virus. *Nat. Chem. Biol.* 2008; 4(4):248–255. <https://doi.org/10.1038/nchembio.77>

45. Lofgren E., Fefferman N., Naumov Y.N., Gorski J., Naumova E.N. Influenza seasonality: Underlying causes and modeling theories. *J. Virol.* 2007; 81:5429–5436. <https://doi.org/10.1128/JVI.01680-06>

46. Du X., Yang M. Unraveling the mechanisms of virus-induced asthma exacerbation: epithelial injury, immune dysregulation, and novel interventions. *Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med.* 2025; 3(3):164–181. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2025.08.003>

47. Ma R., Zhang C., Zhang Y., Tan H., Zhang Y., Li Q., Bai Y., Sun X. The impact of respiratory syncytial virus on asthma development and exacerbation. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2025; 135(3):268–275. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2025.05.011>

48. Upadhyay P., Reddy J., Proctor T., Sorel O., Veereshlingam H., Gandhi M., Wang X., Singh V. Expanded PCR panel testing for identification of respiratory pathogens and coinfections in influenza-like illness. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13(12):2014. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13122014>

49. Wang C., Zhang Y.-M., Li M., Cheng K.-J. The role of virus in nasal inflammation. *Eur. J. Med. Res.* 2025; 30(1):1272. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-03516-0>

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

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

Виктор Павлович Колосов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: kolosov.53@inbox.ru

Author information:

Anna G. Prikhodko, MD, PhD (Med.), 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

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

Victor P. Kolosov, MD, PhD (Med.), DSc (Med.), Academician of RAS, Professor, Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: kolosov.53@inbox.ru

Поступила 12.03.2026
Принята к печати 27.04.2026

Received March 12, 2026
Accepted 27 April, 2026

УДК 616.248-053.2:616-08-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-166-180

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ И ОСОБЕННОСТИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Н.Л.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Цель настоящего обзора – проследить влияние физиологических, психологических и социокультурных детерминант на качество жизни (КЖ) детей, больных бронхиальной астмой. В статье систематизированы актуальные данные о методологических подходах к оценке связанного со здоровьем КЖ у детей с бронхиальной астмой. Подробно описан современный инструментарий в виде общих и специфичных вопросников, подчеркнута необходимость взаимосвязанной оценки КЖ родителей и опекунов больных детей. Обсуждены результаты многочисленных исследований по различным аспектам КЖ детей с астмой, включая рандомизированные контролируемые клинические исследования. Выделены ключевые факторы, влияющие на КЖ. Особое внимание уделено психологическим аспектам болезни в детском и подростковом возрасте, определяющим формирование уровня КЖ. Подчеркнуто, что наличие негативных психологических и социокультурных факторов оказывает значительное влияние на КЖ детей. Дети с бронхиальной астмой чаще, чем здоровые дети, страдают ожирением или избыточным весом, имеют нарушения качества сна, как правило, хуже учатся и имеют более низкий социально-экономический статус семьи. Неблагополучные семейные и социальные отношения негативно влияют на контроль заболевания и КЖ. Важным фактором, потенциально влияющим на КЖ детей с бронхиальной астмой, является приверженность лечению, повышение уровня которого с помощью образовательных программ и письменных планов ведения больных имеет решающее значение для достижения контроля над болезнью и всестороннего улучшения КЖ.

Ключевые слова: качество жизни, дети, бронхиальная астма, методология, методы оценки, приверженность лечению.

METHODOLOGICAL APPROACHES TO ASSESSMENT AND FEATURES OF QUALITY OF LIFE IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

N.L.Perelman

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

SUMMARY. The aim of the review is to analyze how physiological, psychological, and sociocultural factors influence the quality of life (QoL) in children with asthma. The review systematizes current data on methodological approaches to assessing health-related QoL in children with asthma, and provides a detailed overview of current tools, including general and specific questionnaires, emphasizing the importance of a comprehensive assessment of QoL in parents and caregivers. It discusses results from numerous studies, including randomized controlled trials that examine various aspects of QoL in children with asthma. The review highlights key factors that affect QoL. Special attention is given to psychological aspects of the disease during childhood and adolescence, which play a critical role in QoL formation. It is emphasized that negative psychological and sociocultural factors have a significant impact on QoL in children. Children with asthma are more likely to be obese or overweight and have poor sleep quality, tend to have poorer academic performance and lower socioeconomic status than healthy children. Unfavorable family and social relationships negatively influence disease control and QoL.

Контактная информация

Наталья Львовна Перельман, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: lvovna63@bk.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia L. Perelman, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: lvovna63@bk.ru

Для цитирования:

Перельман Н.Л. Методологические подходы к оценке и особенности качества жизни у детей с бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.100. С.166–180. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-166-180

For citation:

Perelman N.L. Methodological approaches to assessment and features of quality of life in children with bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (100):166–180 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-166-180

The review identifies treatment adherence as a crucial factor for improving QoL. Enhancing adherence through educational programs and written management plans is vital for better disease control and overall QoL improvement.

Key words: quality of life, children, asthma, methodology, assessment methods, treatment adherence.

Качество жизни (КЖ) определяется как восприятие человеком своего положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых он живет, а также в отношении своих целей, ожиданий, стандартов и интересов [1]. Качество жизни может меняться в зависимости от окружающей среды, жизненного опыта, а также в ответ на определенные заболевания.

Известно, что пациент с бронхиальной астмой (БА) в течение длительных периодов имеет определенные ограничения в повседневной деятельности [2]. Однако в случае с детьми это касается не только самого пациента. Родители или опекуны также оказываются непосредственно затронутыми болезнью [3]. Астма — наиболее распространенное хроническое заболевание детского возраста, приводящее к ухудшению КЖ и увеличению расходов на здравоохранение [4]. Дети, страдающие БА, испытывают стресс из-за симптомов (одышка, хрипы и кашель) и ограничены в повседневной деятельности (спорт, школа, игры с домашними животными). Кроме того, дети часто пугаются приступов БА, выражают гнев (дети младшего возраста) и разочарование (дети старшего возраста) из-за того, что у них астма. Они нередко чувствуют себя непохожими на своих друзей и расстраиваются из-за того, что не могут стать полноценным участником того или иного мероприятия. Пропуск уроков в школе и более низкий уровень образования могут иметь долгосрочные последствия, как для отдельного ребенка, так и для общества в целом [5].

Все большее количество педиатров признают важность включения оценки связанного со здоровьем КЖ в свою практику. Традиционные клинические показатели предоставляют ценную информацию о состоянии пораженных органов и систем, но редко охватывают имеющиеся функциональные нарушения (физические, эмоциональные и социальные), которые важны для пациентов в их повседневной жизни. Чтобы получить полную картину состояния здоровья ребенка, необходимо измерять и КЖ пациента, поскольку дети с одинаковым уровнем контроля симптомов БА и/или физической активности могут сообщать о различных уровнях КЖ, благодаря влиянию психологических факторов, таких как тревога и депрессия, а также удовлетворенность взаимодействием с врачом совместно принятыми решениями [6]. Поскольку родители не могут точно оценить КЖ своих детей, необходимо и важно получать информацию непосредственно от каждого ребенка.

Цель настоящего обзора — проследить влияние физиологических, психологических и социокультурных детерминант на КЖ детей, больных БА. Был проведен исчерпывающий поиск литературы. Поисковая строка выбрана на основе ключевых слов «бронхиальная астма», «астма», «ребенок», «дети», «психологические

факторы», «психологические расстройства», «характер», «поведение», «эмоции», «качество жизни». Строка поиска была введена в следующие базы данных: Pubmed, Web of Science и eLIBRARY.ru с целью получения информации, связывающей детскую астму и КЖ. Статьи отбирались на основе следующих критериев: с охватом информации преимущественно за последние 15 лет, статьи с полным текстом, а также статьи, выборка которых состоит из детской популяции и содержит переменную «качество жизни».

Инструменты исследования качества жизни у детей с бронхиальной астмой

К настоящему времени достигнут консенсус, что инструменты для анализа КЖ при детской астме предоставляют независимую информацию о статусе заболевания, дополняя оценки симптомов и функциональных показателей легких, в связи с этим рекомендуют регулярный мониторинг КЖ у детей в возрасте ≥ 5 лет с помощью стандартизированного вопросника в качестве потенциально полезного дополнительного критерия долгосрочных результатов лечения [7].

Для детей с БА были разработаны и валидированы общие и специфические инструменты для измерения уровня КЖ. В 1987 году разработан общий вопросник Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) для оценки КЖ пациентов в возрасте от 2 до 18 лет, как здоровых, так и страдающих хроническими или острыми заболеваниями, без указания типа болезни. Последовательно появлялись его новые версии с добавлением пунктов-вопросов, в настоящее время он известен как PedsQL 4.0 [8]. Анкета RAND — это валидированный индекс общего состояния здоровья детей, включающий 7 вопросов, который заполняют родители [9]. Им предлагается оценить общее состояние здоровья своего ребенка за период в 1 месяц. Окончательный результат RAND представляет собой сумму баллов в диапазоне от 7 до 32, где более высокие баллы указывают на лучшее состояние здоровья. Для подростков можно использовать краткую версию опросника Всемирной организации здравоохранения по КЖ (WHOQOL-BREF), которая включает 26 вопросов, ответ на каждый из которых оценивается по 5-балльной шкале [1].

Существуют также анкеты по КЖ, специфичные для детей с БА. Вопросник PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) разработан в качестве оценочного инструмента для пациентов в возрасте 7–17 лет [10]. Он состоит из 23 вопросов, распределенных по трем доменам: «Выраженность симптомов» (10 вопросов), «Ограничение физической активности» (5 вопросов) и «Эмоциональное функционирование» (8 вопросов). Детей просят рассказать, как они себя чувствовали на предыдущей неделе, и ответить на каждый

из 23 вопросов по 7-балльной шкале, где 1 указывает на серьезные нарушения, а 7 – на их отсутствие. Подсчет осуществляют путем суммирования баллов по каждому вопросу и деления суммы на общее количество вопросов как по каждому из доменов PAQLQ, так и по всему вопроснику в целом. Таким образом, более высокий балл отражает лучшее КЖ. Валидность анкеты была проверена в нескольких странах. Она прошла культурную адаптацию и переведена на несколько языков Исследовательским институтом MAPI (Лион, Франция) [11].

АСТ (Asthma Control Test) и с-АСТ (Childhood Asthma Control Test) являются проверенными вопросниками для контроля БА у детей: с-АСТ используется для пациентов в возрасте от 4 до 11 лет, а АСТ – 12 лет и старше. с-АСТ состоит из семи вопросов: четыре – для ребенка с ответами по шкале Лайкерта, определяемыми словами и фотографиями лица отвечающего, и три – для родителя с ответами, определяемыми только словами. Оценка с-АСТ может варьировать от 0 (наихудший возможный контроль БА) до 27 (оптимальный контроль БА). В обоих вопросниках качество жизни ребенка считается плохо контролируемым при суммарном количестве баллов ниже 20.

Полезность опросов для измерения тяжести БА у детей школьного возраста зависит от наличия надежных и валидных анкет. Так, результатом исследования M.J. Rosier et al. [12] стала Шкала функциональной тяжести (Fatigue Severity Scale, FSS), состоящая из шести пунктов, в которых оценивается восприятие лицом, осуществляющим уход, тяжести симптомов у ребенка (хрипы, ночные пробуждения, ограничения речи и активности) за текущий год. Тяжесть БА по FSS в когорте из 10198 детей в возрасте от 8 до 16 лет достоверно коррелировала с пропуском занятий в школе ($r = 0,35$), функциональными нарушениями в течение 2 недель до интервью ($r = 0,30$), обращениями за медицинской помощью по поводу хрипов ($r = 0,22$) и количеством принимаемых лекарств ($r = 0,36$). Для наглядности на основе FSS был разработан простой индекс с четырьмя уровнями тяжести [12]. Шкала и индекс позволяют стандартизировать описание влияния БА на повседневную жизнь на основе ответов на вопросы анкеты FSS.

Существенным компонентом клинического обследования может стать не только оценка связанного со здоровьем КЖ детей, но и их родителей, поскольку бронхиальная астма у ребенка изменяет семейный распорядок и КЖ всех вовлеченных лиц [13]. При помощи вопросника WHOQOL-BREF (краткая версия вопросника Всемирной организации здравоохранения по КЖ) S. Roncada et al. [14] показали, что родители детей с БА имеют стандарты КЖ ниже чем у тех, кто осуществляет уход за здоровыми детьми. У них имеются как проблемы, так и обязанности, связанные с потребностями ребенка в образовательных и медицинских услугах, расходах на лечение, с упущенными собственными социальными возможностями и пропусками на работе, а также с необходимостью справляться с физи-

ческими и эмоциональными трудностями. В этом контексте, по мнению S. Roncada et al. [15], необходима оценка КЖ детей и подростков, страдающих БА, одновременно с их опекунами, путем сравнения результатов анкетирования тех и других. Для оценки КЖ родителей и опекунов детей с БА широко используется разработанный специально для этой цели вопросник PACQLQ (Paediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire), включающий 13 пунктов в двух областях: «ограничение активности», оценивающее степень негативного влияния астмы ребенка на сон, работу и семейную жизнь опекуна, и «эмоциональное состояние» за предыдущую неделю. Ответы на каждый пункт PACQLQ даются по 7-балльной шкале, причем более высокие баллы указывают на меньшую степень нарушения [16].

Уверенность родителей в собственных способностях выполнять действия, направленные на предотвращение симптомов БА у их ребенка и управление обострениями, оценивают с помощью валидированной шкалы PAMSES (Parental Asthma Management Self-Efficacy Scale), состоящей из 13 пунктов [17]. Родители оценивают свои ответы по 5-балльной шкале от 1 (совсем не уверен) до 5 (полностью уверен). Баллы рассчитываются путем суммирования всех пунктов и деления на общее количество пунктов. Шкала PAMSES имеет 2 раздела: профилактика и управление приступами БА. Результаты исследования K. Kan et al. [18] с применением вопросников PACQLQ и PAMSES показали, что повышение уверенности родителей в том, когда и как использовать лекарства от БА для ребенка, особенно во время приступа, может иметь важное значение для улучшения их КЖ.

Факторы, влияющие на качество жизни детей

L. Indinnimeo et al. [19] на выборке из ста двадцати семи детей с БА в возрасте от 6 до 14 лет при помощи логистической регрессии определили основные факторы, которые могут влиять на КЖ. Среди них нарушение бронхиальной проходимости (объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1)), симптоматика за предыдущий год и возраст матери. Качество жизни также коррелировало с частотой обострений БА. Вместе с тем, исследование показало, что значительное ухудшение КЖ может наблюдаться у пациентов с нормальной функцией легких, что указывает на важность оценки КЖ у всех детей-астматиков. R.P. Vasso et al. [20] продемонстрировали, что КЖ подростков с легкой интермиттирующей или легкой персистирующей БА коррелирует с уровнем физической активности, а также с ощущением одышки и усталости во время теста с субмаксимальной нагрузкой. Эти субъективные ощущения отражают степень, в которой симптомы БА ограничивают способность пациентов выполнять умеренные или интенсивные нагрузки в повседневной жизни, тем самым отражая влияние астмы на КЖ подростков.

В исследовании, проведенном в Китае, результаты

одномерного анализа показали, что пол ($p = 0,013$) и уровень дохода в семье ($p = 0,001$) являются факторами, связанными с КЖ у детей с БА [21]. У девочек наблюдались значимо более низкие показатели ограничения активности ($p = 0,016$) и эмоциональной функции ($p = 0,016$) по сравнению с мальчиками. У пациентов с низким доходом показатели КЖ по шкале ограничения активности были значительно хуже, чем у пациентов с более высоким доходом ($p = 0,001$).

Исследование в Аддис-Абебе показало, что почти половина детей, страдающих БА (7–17 лет), имеют низкое КЖ по вопроснику PAQLQ. Среди факторов снижения КЖ авторы выделили такие, как отсутствие образования у лиц, осуществляющих уход за детьми, семейный анамнез БА, большие длительность и тяжесть БА, неконтролируемая астма и сопутствующие заболевания [22].

Влияние триггеров бронхоспазма

Данные о влиянии количества и характера предполагаемых триггеров на связанное со здоровьем КЖ у детей скудны. Н.М. Kansen et al. [23] изучали единичные и комплексные воздействия предполагаемых аллергических и неаллергических триггеров на специфичное для БА и общее КЖ у детей. Было проведено поперечное исследование среди 527 детей 7–18 лет с БА. Дети обследовались с помощью электронных анкет на предмет респираторных и аллергических симптомов. КЖ, специфичное для БА, оценивалось с помощью вопросника PAQLQ, а общее КЖ — с помощью вопросника RAND. Детей старше 12 лет или родителей детей в возрасте 7–12 лет спрашивали, усиливались ли хрипы в грудной клетке в течение последних 12 месяцев после воздействия одного или нескольких из следующих факторов: пыль, пыльца, домашние животные, физические нагрузки, погода, простуда или грипп, сигаретный дым, эмоции, еда или напитки, моющее средство или одежда из шерсти. Пыль, пыльца и домашние животные были отнесены к аллергическим факторам; все остальные — к неаллергическим. Данное поперечное исследование показало, что среди широкой популяции детей с астмой большее количество воспринимаемых аллергических и неаллергических триггеров было тесно связано со снижением как специфичного для БА, так и общего КЖ. Большинство детей (79%) сообщили об одном или нескольких воспринимаемых триггерах. Врачи должны уделять внимание их идентификации и, в свою очередь, структурировать детей и родителей относительно стратегий избегания или подавления их действия [23]. Например, влияние провоцирующих приступ физических упражнений на КЖ может быть уменьшено, если детям рекомендовать использовать короткодействующий β_2 -агонист перед физической нагрузкой, а влияние эмоций — путем обращения за психологической поддержкой для снижения эмоционального стресса. Хотя аллергические факторы не были независимо связаны с КЖ в данном анализе, показано, что большее кумуля-

тивное количество аллергических и неаллергических триггеров астмы ассоциировано со сниженным специфичным для болезни и общим КЖ. Следовательно, конкретные указания, адресованные детям с аллергическими триггерами, также могут быть полезными. Например, влияние аллергической пыли на КЖ может быть уменьшено, если соблюдать инструкции по уборке дома, а влияние пыльцы — с началом адекватного фармакологического лечения.

Другая причина, по которой дети-астматики имеют более низкое КЖ, заключается в том, что при наличии аллергии они могут не справляться с ситуацией. По этой причине КЖ зависит от степени контроля над БА, и, если заболевание находится под контролем, КЖ будет выше. С другой стороны, если родители превращают ребенка в так называемого «хрупкого ребенка», не давая ему возможности приобретать компетенции, необходимые для самостоятельного преодоления болезни в течение жизни, качество его жизни будет снижаться.

«Избегание триггера» наиболее эффективно в предотвращении астматического приступа. В исследовании К.Р. Raymond et al. [24] изучалась связь между стратегиями контроля БА, применяемыми лицами, осуществляющими уход, и тяжестью заболевания в выборке из 200 детей в возрасте от 5 до 12 лет с персистирующей БА. Опекуны были опрошены о действиях, которые, по их мнению, помогали контролировать симптомы у ребенка. Тяжесть БА определяли по ОФВ₁ и вопроснику FSS. С помощью вопросника PAQLQ оценивалось КЖ ребенка. По результатам опроса были определены шесть основных концепций ведения БА: реактивная, социальная, эмоциональная, предварительного планирования, избегания триггеров и правила уборки. В целом, планы действий, предлагаемые опекунами, не зависели от социально-экономического статуса семьи. У тех, кто считал эффективным избегать триггеров, дети показали менее тяжелые симптомы по шкале FSS и лучшую функцию внешнего дыхания. У родителей, выбравших методики предварительного планирования или эмоциональную стратегию, дети имели лучшее КЖ, связанное с БА.

Некоторые авторы утверждают, что неаллергические предшественники приступов БА, такие как эмоции (смех, плач и т.д.) или факторы окружающей среды (изменения погоды и т.д.), труднее всего контролировать и предотвращать, поскольку они непредсказуемы [25]. S. Agnafors et al. [26] поддерживают теорию о том, что эмоции являются наиболее опасным триггером приступов астмы у детей.

Психологические проблемы и качество жизни

Дети с одинаковой степенью контроля БА или нарушений функции легких демонстрируют значительные различия в КЖ, что частично объясняется психологическими проблемами, тревогой и депрессией. Астма у детей дошкольного возраста связана с более высоким уровнем психосоциальной нагрузки,

повышенным риском нарушений психического здоровья в целом и эмоциональных симптомов в частности, что отражается на снижении КЖ [27]. По данным S.O.O. Mohamed et al. [28] у детей с БА наблюдались более высокие показатели депрессии (9,4% против 3,2% у детей без астмы, $p < 0,001$) и тревожности (21,2% против 8,4%, $p < 0,001$). Значимыми предикторами депрессии и тревожности, по их данным, были мужской пол, ожирение, низкая физическая активность, плохое общее состояние здоровья, частые обращения к неотложной помощи, наличие аллергии и сопутствующих аутоиммунных заболеваний.

Некоторые авторы показывают, что КЖ прогнозируется уровнем тревожности ребенка. В исследовании, в котором приняли участие 339 детей (37% с легкой и 63% со среднетяжелой БА) из 4 клинических центров, включенных в «Программу управления детской астмой» (США), оценивали данные о симптомах заболевания за 2-недельный период, общем состоянии здоровья, сообщенном детьми, и баллы КЖ по вопросу PAQLQ. Показатели КЖ коррелировали с показателями тревожности, о которой сообщали дети. Пошаговая множественная регрессия установила, что наиболее сильными независимыми предикторами КЖ были уровень тревожности ребенка, возраст, пол и тенденция преуменьшать или преувеличивать симптоматику [29].

В. Zhang et al. [30] исследовали влияние на КЖ детей, больных БА, таких переменных, как самоэффективность, психологическая устойчивость и уровень контроля над заболеванием, чтобы получить информацию с целью улучшения КЖ детей и расширения стратегий профилактики и лечения. В качестве субъектов были отобраны 244 ребенка в возрасте от 7 до 14 лет, которые находились под наблюдением с февраля по декабрь 2022 года. Для сбора данных использовались психометрическая шкала устойчивости для подростков, шкала общей самоэффективности (GSES), тест АСТ и вопросник PAQLQ. Общее количество баллов при оценке КЖ детей с БА составило в среднем $5,92 \pm 0,99$, самоэффективности – $2,69 \pm 0,55$, межличностной помощи и позитивного мышления, связанных с психологической устойчивостью, соответственно $3,50 \pm 0,87$ и $3,81 \pm 0,89$. Количество баллов АСТ составило $21,87 \pm 3,67$. Результаты множественного пошагового линейного регрессионного анализа показали, что терапия омализумабом, наличие множественных сопутствующих заболеваний и позитивное мышление являются важными факторами, влияющими на общий средний балл PAQLQ. КЖ детей в этом исследовании находилось на умеренном или высоком уровне. Авторы пришли к выводу о необходимости уделять особое внимание образовательным программам в области здоровья и развитию психологической устойчивости для повышения КЖ детей-астматиков [30].

Роль эмоциональных проблем в ухудшении КЖ у детей с БА и взрослых, осуществляющих за ними уход, подтверждена в недавнем исследовании, выполненном

в Индии с использованием вопросников PAQLQ и PACQLQ [31]. Баллы по всем доменам вопросников и общий балл КЖ у детей были снижены и коррелировали с плохим контролем заболевания. В большей степени были снижены параметры, входящие в домены симптомов и эмоций, чем в домен активности. Наибольшее ухудшение наблюдалось в эмоциональном плане. Показатели КЖ детей и родителей тесно коррелировали ($r = 0,73$, $p < 0,001$). Плохой контроль астмы у детей приводил к значительному ухудшению связанного со здоровьем КЖ не только у самих детей, но и у родителей и лиц, осуществляющих уход за ними.

Гендерные различия качества жизни у детей

В шведском популяционном педиатрическом исследовании в рамках программы OLIN, проведенном на 266 подростках 14-15 лет, показано, что специфичное для астмы КЖ особенно снижено у девочек, у детей с неконтролируемой БА и у детей с частыми или тяжелыми обострениями [32]. Только меньшинство имело хороший контроль над заболеванием, а неконтролируемая БА была чаще распространена среди девочек, чем у мальчиков. Женский пол и плохой контроль БА были независимыми факторами негативного влияния на КЖ. Авторы также показали, что АСТ является полезным инструментом и должен чаще использоваться в амбулаторной практике. Поскольку подростки проводят большую часть своего времени в школе, АСТ может быть полезным инструментом также для школьных медсестер. Его использование может помочь подросткам взять под контроль свое заболевание и достичь улучшения КЖ.

В проспективном 5-летнем исследовании (контрольные точки наблюдения 2 и 5 лет) подростковой астмы К. Sundell et al. [33] сосредоточились на влиянии заболевания на КЖ в течение короткого, но критического периода перехода от подросткового возраста к взрослому и перехода из детской системы здравоохранения во взрослую. Результаты показали, что наличие БА в начале этого перехода (то есть в возрасте от 16 до 19 лет) может иметь негативные последствия для КЖ, которые нельзя игнорировать. На 156 подростках (включая 69 девочек) показано, что БА в позднем подростковом возрасте связана с более низким КЖ у женщин, по сравнению с мужчинами, и что негативное влияние на женщин-подростков усиливается при более выраженных астматических симптомах. Качество жизни как у пациентов мужского, так и женского пола улучшалось по мере взросления и вступления во взрослую жизнь. Наблюдение положительной корреляции между регулярными физическими упражнениями и КЖ у женщин-подростков с БА заслуживает дальнейшего изучения. Результаты также демонстрируют, что негативное влияние низкой приверженности лечению БА на КЖ подчеркивает важность программ здоровья, включающих обучение пациентов и поддержку подростков с БА при их переводе из педиатрической во взрослую систему здравоохранения. Эта поддержка

должна включать, в том числе, внимание к регулярным физическим упражнениям для молодых женщин [33].

В отличие от приведенных выше результатов, изучение взаимосвязи между баллами вопросника PedsQL для пациентов с БА и различными переменными в ходе исследования проведенного среди детей в возрасте 8–12 лет в Иране, показало, что баллы PedsQL значимо коррелировали с полом пациентов, демонстрируя лучшее КЖ у девочек ($p = 0,001$) [34].

Сон и качество жизни

Сон имеет большое значение для здоровья и развития детей. У детей, страдающих БА, нередко бывают нарушения дыхания во сне, его короткая продолжительность и частые ночные пробуждения. Последствия нарушения сна при астме обширны и включают в себя усиление тяжести симптомов вследствие недосыпания, увеличение числа обращений в отделение неотложной помощи и неблагоприятные психосоциальные последствия, включая пропуски занятий в школе, ограничения активности и ухудшение КЖ [35]. У детей с БА часто встречается дневная сонливость, которая способствует снижению активности. В исследовании, проведенном среди подростков с БА в возрасте от 8 до 17 лет, итоговая регрессионная модель показала, что более низкое КЖ, по оценке пациентов с помощью вопросника PedsQL, было связано с дневной сонливостью (коэффициент регрессии $\beta = -0,328$, $p = 0,004$) [36].

L.J. Meltzer et al. [37] продемонстрировали, что в зависимости от дизайна исследования и характеристик популяции процент детей с БА, испытывающих трудности со сном, варьировал от 30 до 40. В более позднем клиническом исследовании авторы показали, что укорочение сна негативно влияет на объективные и субъективные ежедневные симптомы астмы у подростков, а также связанное со здоровьем КЖ [38]. Учитывая, что качество ночного сна и дневная сонливость являются важными факторами, влияющими на связь уровня контроля БА с КЖ, оценка и лечение проблем со сном может принести прямую пользу детям с астмой в отношении улучшения КЖ, особенно тем, у кого низкий статус контроля БА.

Коморбидность и качество жизни

Рискованное поведение, ожирение и сопутствующая нейropsychическая патология, были описаны у взрослых при различных хронических заболеваниях как факторы, ухудшающие КЖ, но менее подробно исследованы у детей с астмой. Совсем недавно T. Mølbaek-Engbjerg et al. [39] сообщили об одноцентровом проспективном когортном 18-летнем исследовании, включавшем 370 человек, у 93 из которых (25,1%) была БА. Дети были включены в исследование в возрасте одного месяца и посещали датский исследовательский центр COPSAC (Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood) по графику каждые 6 месяцев до достижения возраста 7 лет, а затем повторно в возрасте 12 и 18 лет. Сравнение подростков с

БА и без нее показало, что злоупотребление алкоголем наблюдалось у 75,2% против 66,0%, курение – у 26,9% против 32,9%, а употребление наркотиков – у 16,1% против 26,0%. Ежедневное использование экранов гаджетов отмечено у 25,8% против 16,6%; саморазрушительное поведение – у 26,9% против 17,3%; сопутствующие нейropsychические заболевания – у 24,7% против 14,1%, а ожирение – у 10,8% против 6,9%. Показано, что в когорте подростков с БА был более высокий риск сопутствующей нейropsychиатрической патологии с большей тенденцией к аутодеструктивному поведению. Эти данные подчеркивают, что у подростков с астмой повышен риск развития хронических неатопических заболеваний и пагубных привычек, что следует учитывать врачам при регулярном наблюдении и лечении астмы.

В исследовании D.A. Fedele et al. [40] приняли участие 248 детей с ожирением ($n = 175$) и с сочетанием БА и ожирения ($n = 73$), а также их родители или законные опекуны. Физическая активность и продолжительность сна детей измерялись с помощью акселерометров. Пищевой рацион, связанное со здоровьем КЖ и уровень стресса родителей оценивались по самоотчетам. Показано, что дети с сочетанием БА и ожирения подвержены повышенному риску возникновения физических и психосоциальных проблем со здоровьем и характеризуются существенно более низким КЖ по сравнению с имеющими только избыточный вес или ожирение. Специалистам, оказывающим помощь молодым людям с астмой, рекомендуется оценивать влияние веса на здоровье и психосоциальную адаптацию семьи.

По данным поперечного исследования, у детей, которые страдают и астмой и аллергией, по сравнению со здоровыми сверстниками, наблюдается более высокий риск возникновения отклонений в неврологическом развитии, поведенческих и эмоциональных проблем, а также трудностей в обучении [27]. Анализ детей дошкольного возраста показал, что их значительная часть (до 20%) страдает от расстройств психического здоровья [41]. Отмечена связь между БА и симптомами депрессии, нарушением социального функционирования, отторжением со стороны сверстников, подверженностью издевательствам, проблемами с тревожностью и повышенным риском развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности. По данным A. Butler et al. [42], среди 50 детей, включенных в пилотное исследование, распространенность полиморбидности составила 58%. Отмечено, что связь между БА, пищевой аллергией и психическим здоровьем у детей несет неблагоприятные последствия, включая снижение КЖ, что имеет большое клиническое значение, особенно для маленьких детей. Более того, наличие астмы в семейном анамнезе примерно в три раза увеличивает риск плохого КЖ. Возможное объяснение может быть связано как с генетическими, так и со средовыми факторами.

Приверженность лечению

Важным фактором, потенциально влияющим на КЖ детей с БА, является приверженность лечению. По данным исследования, проведенного в Великобритании среди детей с астмой в возрасте от 5 до 16 лет, находившихся на первичном медицинском обслуживании, R. Paracha et al. [43] сообщили о средней приверженности к лечению ингаляционными кортикостероидами на уровне 36%. Данный параметр рассчитывался как процентное соотношение выданных доз препарата к дозам, предписанным в плане лечения. По мнению авторов, эта, безусловно, низкая цифра завышена, поскольку маловероятно, чтобы все дети полностью соблюдали назначенный режим, даже несмотря на то, что препарат был получен. Более того, значительное число пациентов, использующих ингалятор, возможно, применяют неоптимальную технику ингаляции и не вдыхают необходимое количество препарата.

По мнению T. Klok et al. [44], убеждения родителей относительно терапии БА у своего ребенка во многом влияют на приверженность детей лечению, повышение которой имеет решающее значение для эффективного управления заболеванием, снижения затрат на здравоохранение и повышения КЖ детей и их семей. Для этого целесообразно привлекать к процессу принятия решений большее количество членов семьи, особенно родителей [45].

Другим фактором, влияющим на приверженность детей лечению, является уровень медицинской грамотности. Лица, осуществляющие уход за детьми, с недостаточным уровнем образования имеют более низкие результаты при оценке знаний об астме, чаще используют ингаляторы для экстренной помощи и реже демонстрируют правильную технику ингаляции. В результате дети малообразованных родителей чаще сообщают о тяжелых симптомах БА и чаще обращаются в отделение скорой помощи. Это вызывает особую обеспокоенность, поскольку у таких детей чаще наблюдаются пропуски занятий в школе, что может привести к неравенству в обучении и ухудшению его результатов. C. Broquet Ducret et al. [46] показали, что интерактивное обучение по вопросам БА клинически улучшает течение заболевания у ребенка, а также КЖ детей и их семей.

У детей в возрасте от 0 до 5 лет контроль астмы особенно сложен, поскольку дети младшего возраста не могут устно выразить свои опасения. В этом возрасте контроль во многом зависит от лиц, осуществляющих уход, которые несут ответственность за оценку симптомов, получение лекарств и проведение лечения. В возрасте от 5 до 12 лет дети подвергаются воздействию новых триггеров и дополнительных стрессоров, таких как физическая активность во время школьных перемен, бытовые и пищевые аллергены. Кроме того, обострения БА учащаются в течение учебного года, а сентябрь является месяцем пика обостре-

рений. Вдобавок, дети в этом возрасте проводят гораздо больше времени в школе, вдали от своих семей [47]. Школьная когорта особенно подвержена обострениям, и детям действительно трудно самостоятельно поддерживать оптимальный контроль БА. A.H. Chan et al. [48] высказали убеждение, что поскольку приобретенные в раннем детстве привычки соблюдать режим приема лекарств коррелируют с лучшей приверженностью к лечению в более позднем возрасте, а школы не могут отвечать за полный контроль состояния своих учеников-астматиков, необходимо стимулировать развитие самоэффективности у ребенка.

По сравнению с младшими возрастными группами, подростки постоянно демонстрируют самые низкие показатели приверженности лечению БА [49]. Это можно объяснить изменениями в развитии, психосоциальными и физиологическими трансформациями, которые происходят в раннем (12–14 лет) и позднем (15–18 лет) подростковом возрасте. В раннем подростковом возрасте когнитивные функции смещаются от конкретного к абстрактному мышлению, упрощенное восприятие БА подростком преобразуется в более сложное понимание своего состояния, эмоционально подавляя детей с астмой и заставляя их избегать этого заболевания вообще, включая его лечение. Этот период для подростка также отмечен повышенным вниманием к принятию сверстниками и стремлением к автономии от семьи. Следовательно, пытаясь избежать смущения или отличия от своих ровесников, подростки могут скрывать свои симптомы и не принимать лекарства [50].

В более позднем подростковом возрасте социальное влияние становится меньшим препятствием для соблюдения режима лечения. Вместо этого частыми причинами его несоблюдения, о которых сообщают пациенты, являются забывчивость, непонимание важности приема препарата и низкая воспринимаемая потребность в лекарствах от астмы [49]. Распространенное заблуждение в этой возрастной группе – ошибочное представление об улучшении симптомов как о «перерастании астмы». По этой причине отношения между пациентом и врачом очень важны для обеспечения четкого понимания подростком тяжести состояния.

Как можно улучшить приверженность лечению? Систематический обзор методик, направленных на повышение приверженности детей с БА лечению ингаляционными глюкокортикостероидами показал важность и эффективность ориентации на восприятие пациентами/родителями своего заболевания и лечения [51]. Важны более практические элементы, такие как обратная связь с детьми посредством поощрений и напоминаний. Обучение пациентов выявлению триггеров астмы и инструкции по использованию ингалятора также были признаны эффективными, наряду со средствами контроля приверженности.

Телемедицина все чаще признается ценным инструментом для повышения доступности здравоохранения,

сокращения ненужных поездок и наблюдения пациентов при широком спектре заболеваний. При детской астме она дает возможность усилить самоконтроль, удаленно контролировать симптомы и улучшить приверженность лечению. Несмотря на растущее использование компьютерных и телекоммуникационных технологий в педиатрии, надежных и конкретных данных об их клинической эффективности при детской астме недостаточно. Метаанализ 2019 года показал благоприятное влияние телемедицины на контроль БА и КЖ у взрослых [52]. Аналогичное исследование 2021 года с анализом на основе возраста не обнаружило существенного влияния цифровых услуг на КЖ пациентов младше 18 лет [53]. Различия результатов между детьми и взрослыми может быть связано с тем, что взрослые обладают большей автономией в управлении заболеванием и более четким восприятием улучшений в состоянии здоровья. Кроме того, удобства телемедицины для взрослых имеют более высокую ценность, например, вследствие минимизации поездок, что менее актуально для детей.

В одном из последних исследований К.С. Suvarna et al. [54] оценили клиническую эффективность телемедицины у детей и подростков, страдающих БА. По мнению авторов, телемедицина улучшает клинический контроль БА, но ее влияние на КЖ ограничено, и в этой связи необходимы многоцентровые исследования с длительным наблюдением.

Образовательные программы по бронхиальной астме

Подходы к улучшению КЖ, наряду с фармакотерапией, включают образовательные программы по БА, разработку плана действий, методы физической и психической реабилитации. Недавно проведенное J. Muhammad et al. [55] рандомизированное контролируемое исследование показало, что письменный план действий (WAAP) и образовательная программа по БА полезны для лиц, осуществляющих уход за больными детьми. План действий при астме — это индивидуальная письменная инструкция для пациента о том, как контролировать БА, соблюдать режим приема лекарств и избегать аллергенов. Индивидуальный и динамичный (корректируется во время регулярных последующих визитов) план по контролю БА учитывает различную степень тяжести симптомов у ребенка. Он также включает в себя критерии распознавания острых приступов БА для незамедлительного принятия мер по их коррекции. Кроме этого план действий служит необходимым инструментом целенаправленного решения различных проблем, с которыми сталкиваются лица, осуществляющие уход, или сами дети-астматики у себя дома. Исследование показало, что эта практика оказывает большое влияние на показатели здоровья и КЖ. 120 детей с БА были разделены на 2 группы, для одной из которых был составлен письменный план действий, а другой (контрольной) группе даны только устные указания по лечению БА. Средний балл по шка-

лам PAQLQ на исходном уровне для обеих групп составил 5,3 ($p = 0,94$). Однако при 3-месячном наблюдении отмечен значительный рост балла в обеих группах, со статистически более высоким увеличением у тех, кто следовал индивидуальной образовательной программе и письменному плану действий. Средний балл составил $6,2 \pm 0,45$ в основной группе по сравнению с $6,0 \pm 0,38$ в контрольной ($p = 0,001$) [55].

Физическая активность и реабилитация

Легочная реабилитация — это комплексное вмешательство, основанное на тщательной оценке состояния пациента с последующей индивидуальной терапией, которая включает, помимо прочего, физические тренировки, обучение и изменение поведения, направленные на улучшение физического и психологического состояния людей с хроническими респираторными заболеваниями и на содействие долгосрочной приверженности к здоровому образу жизни и повышению его качества [56]. S. Basaran et al. [57] исследовали влияние регулярных субмаксимальных нагрузок на КЖ, работоспособность и функцию легких у детей-астматиков. Шестидесять два ребенка с легкой и средней степенью БА (средний возраст $10,4 \pm 2,1$ года) были случайным образом распределены в группу, выполняющую физические упражнения, и контрольную группу. Первая группа прошла умеренно интенсивную программу тренировок по баскетболу в течение 8 недель. Обеим группам был рекомендован комплекс дыхательной гимнастики для выполнения дома. Для оценки ограничения активности, симптомов и эмоциональных функций использовался вопросник PAQLQ. Способность к упражнениям оценивалась с помощью теста физической работоспособности на велоэргометре (PWC 170) и теста с 6-минутной ходьбой. Также проводились спирометрические тесты и регистрировались баллы по приему лекарств и симптомам. В результате баллы PAQLQ повысились в обеих группах, но улучшение в группе с физическими упражнениями было существеннее. Первая группа в конце испытания показала лучшие результаты в тестах PWC 170 и 6-минутной ходьбы по сравнению с контрольной. Показатели приема лекарств улучшились в обеих группах, но показатели симптоматики улучшились только в группе с упражнениями. Не было обнаружено существенных изменений в легочной функции ни в одной из групп, за исключением значений пиковой скорости выдоха в первой группе. Таким образом, восемь недель применения регулярных субмаксимальных нагрузок оказывали благотворное влияние на КЖ и физическую работоспособность у детей с БА.

L. Zhou и H. Xu [58] также продемонстрировали влияние упражнений различной интенсивности на функцию легких и КЖ детей. Авторами показано, что регулярные физические нагрузки могут улучшить функциональные параметры легких (ОФВ₁ и форсированная жизненная емкость легких) и показатели иммунной системы (интерлейкин-6 и фактор некроза

опухоли α) у детей-астматиков, повысить КЖ, переносимость физических нагрузок и эффективно снизить индекс массы тела. В ходе исследования обнаружено, что плавание и аэробные физические нагрузки были более результативны в помощи детям с БА, чем другие виды упражнений, при продолжительности занятий не менее 8 недель, 2-3 раза в неделю в течение 40–60 минут каждый сеанс. Авторы предоставили педиатрам рекомендации и справочные материалы по лечению и контролю детской астмы с помощью лечебной физкультуры. По данным Н.А. Мокиной и В.Н. Ивановой [59], у всех детей с БА, независимо от гендерно-возрастной принадлежности, при санаторно-курортном лечении отмечалась положительная динамика параметров КЖ. Процент отклонения показателей КЖ от исходных величин в конце пребывания в санатории может служить критерием эффективности лечения у детей с БА, результативности применения набора лечебных процедур в санатории.

Целью исследования Р.А. Latorre-Román et al. [60] явился анализ влияния 12-недельной программы интервальных тренировок в помещении на функцию легких, физическую работоспособность, состав тела и КЖ детей ($n = 105$), страдающих БА. Программа включала чередование высоко- и низкоинтенсивных тренировок в течение трех сессий по 60 минут в неделю в течение 12 недель. Наблюдалось статистически значимое улучшение показателей $ОФV_1$, $ОФV_6$ (объем воздуха, выдыхаемого за 6 секунд), 6-минутной ходьбы, силы рукопожатия и гибкости. Отмечено снижение индекса массы тела и жировой массы, а также повышение КЖ. Индекс одышки значительно снизился, эпизодов бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, не наблюдалось. Авторы подчеркивают, что адаптированные тренировки особенно актуальны для пациентов, страдающих БА, поскольку регулярные физические упражнения значительно улучшают качество их жизни.

В то же время, большинство подростков не соблюдают рекомендации по физической деятельности, а показатели вовлеченности в занятия физкультурой среди подростков с БА и избыточным весом/ожирением еще ниже [61]. Понимание факторов, препятствующих и способствующих высокой двигательной активности, характерных для подростков с коморбидной астмой, важно для популяризации физических нагрузок.

Заключение

Является фактом, что КЖ детей, страдающих БА, ниже, чем у их здоровых сверстников. Одна из причин заключается в том, что эти дети более подвержены сопутствующим психологическим и физиологическим расстройствам. Тревога, депрессия, поведенческие расстройства, посттравматический стресс, прогулы и перерывы в учебе снижают КЖ, поскольку дети испытывают чувство фрустрации и безнадежности, которое мешает им адекватно контролировать эмоции. Помимо психологических причин и коморбидных со-

стояний существует множество экзогенных и эндогенных факторов, способных негативно влиять на КЖ детей с астмой. Среди них такие, как контроль над заболеванием, влияние окружающей среды, наличие атопии, гендерные особенности в подростковом возрасте, расстройства сна, избыточный вес, низкая приверженность лечению и целый ряд других, которые следует тщательно оценивать при разработке плана действий по лечению БА у детей. Широкое распространение валидированных вопросников по КЖ приносит несомненную пользу при работе с пациентами, однако необходимо помнить, что структурированный формат вопросников может снизить эффективность персонализированного подхода при оценке влияния заболевания на жизнь отдельного ребенка и, следовательно, не должен заменять обычный разговор врач–пациент–родитель.

Принимая во внимание множество различных проблем и препятствий на пути к достижению оптимального контроля БА у детей, необходимо учитывать соответствующие возрасту факторы, влияющие на прогрессирование хронического заболевания. Важнейшим с позиции оптимизации ухода за детьми, страдающими БА, является понимание того, кто несет основную ответственность за контроль заболевания на протяжении всего детства. Приверженность лечению требует поддержки со стороны родителей, врачей и самого пациента. Это может быть особенно сложно в подростковом возрасте. Целесообразно уделять больше внимания изучению субъективного опыта пациентов, лиц, осуществляющих уход, и медицинских работников в отношении использования телемедицинских технологий. Исходя из имеющихся данных, гибридные модели лечения, сочетающие телемедицину и очные визиты, представляются перспективным подходом.

Положительное когнитивное развитие, хорошая межличностная поддержка, различные виды диагностики и лечение бронхиальной астмы – все это способствует повышению КЖ детей с этим распространенным заболеванием. Соблюдение рекомендаций по фармакологическому лечению и контролю симптомов, а также субъективно воспринимаемое физическое, эмоциональное и социальное благополучие пациентов и их семей играют решающую роль в эффективном управлении заболеванием.

Конфликт интересов

Автор декларирует 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. WHO. WHOQOL: Measuring quality of life. URL: <https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-bref/>
2. Перельман Ю.М., Перельман Н.Л., Колосов В.П. Качество жизни больных бронхиальной астмой. Владивосток: Дальнаука, 2024. 252 с. ISBN: 978-5-8044-1738-4. EDN: IAOVYT.
3. Белых Н.А., Пизнюр И.В., Черненко А.П., Анникеева Н.А., Деева Ю.В. Качество жизни родителей детей с бронхиальной астмой // Вестник Авиценны. 2025. Т.27, №1. С.211–218. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-1-211-218>
4. García-Marcos L., Asher M.I., Pearce N., Ellwood E., Bissell K., Chiang C.Y., El Sony A., Ellwood P., Marks G.B., Mortimer K., Martínez-Torres A.E., Morales E., Perez-Fernandez V., Robertson S., Rutter C.E., Silverwood R.J., Strachan D.P. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study // *Eur. Respir. J.* 2022. Vol. 60, №3. Article number:2102866. <https://doi.org/10.1183/13993003.02866-2021>
5. Fleming M., Fitton C.A., Steiner M.F.C., McLay J.S., Clark D., King A., Mackay D.F., Pell J.P. Educational and health outcomes of children treated for asthma: Scotland-wide record linkage study of 683716 children // *Eur. Respir. J.* 2019. Vol.54, №3. Article number:1802309. <https://doi.org/10.1183/13993003.02309-2018>
6. Gandhi P.K., Kenzik K.M., Thompson L.A., DeWalt D.A., Revicki D.A., Shenkman E.A., Huang I.C. Exploring factors influencing asthma control and asthma-specific health-related quality of life among children // *Respir. Res.* 2013. Vol.14, №1. Article number:26. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-26>
7. Papadopoulos N.G., Custovic A., Deschildre A., Gern J.E., Nieto Garcia A., Miligkos M., Phipatanakul W., Wong G., Xepapadaki P., Agache I., Arasi S., Awad El-Sayed Z., Bacharier L.B., Bonini M., Braido F., Caimmi D., Castro-Rodriguez J.A., Chen Z., Clausen M., Craig T., Diamant Z., Ducharme F.M., Ebisawa M., Eigenmann P., Feleszko W., Fierro V., Fiocchi A., Garcia-Marcos L., Goh A., Gómez R.M., Gotua M., Hamelmann E., Hedlin G., Hossny E.M., Ispayeva Z., Jackson D.J., Jartti T., Jeseňák M., Kalayci O., Kaplan A., Konradsen J.R., Kuna P., Lau S., Le Souef P., Lemanske R.F., Levin M., Makela M.J., Mathioudakis A.G., Mazulov O., Morais-Almeida M., Murray C., Nagaraju K., Novak Z., Pawankar R., Pijnenburg M.W., Pite H., Pitrez P.M., Pohunek P., Price D., Priftanji A., Ramiconi V., Rivero Yeverino D., Roberts G., Sheikh A., Shen K.L., Szepfalusi Z., Tsiligianni I., Turkalj M., Turner S., Umanets T., Valiulis A., Vijveberg S., Wang J.Y., Winders T., Yon D.K., Yusuf O.M., Zar H.J. Recommendations for asthma monitoring in children: a PeARL document endorsed by APAPARI, EAACI, INTERASMA, REG, and WAO // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2024. Vol.35, №4. Article number:e14129. <https://doi.org/10.1111/pai.14129>
8. Varni J.W., Seid M., Kurtin P.S. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations // *Med. Care.* 2001. Vol. 39, №8. P.800–812. <https://doi.org/10.1097/00005650-200108000-00006>
9. Lewis C.C., Pantell R.H., Kieckhefer G.M. Assessment of children's health status. Field test of new approaches // *Med. Care.* 1989. Vol. 27, Suppl. 3. P.S54–S65. <https://doi.org/10.1097/00005650-198903001-00005>
10. Juniper E.F., Guyatt G.H., Feeny D.H., Ferrie P.J., Griffith L.E., Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma // *Qual. Life Res.* 1996. Vol.5. P.35–46. <https://doi.org/10.1007/BF00435967>
11. Juniper E.F. Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ). URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/paediatricasthma-quality-of-life-questionnaire>
12. Rosier M.J., Bishop J., Nolan T., Robertson C.F., Carlin J.B., Phelan P.D. Measurement of functional severity of asthma in children // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. Vol.149, №6. P.1434–1441. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.6.8004295>
13. Silva N., Carona C., Crespo C., Canavaro M.C. Quality of life in pediatric asthma patients and their parents: a meta-analysis on 20 years of research // *Expert. Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2015. Vol.15, №3. P.499–519. <https://doi.org/10.1586/14737167.2015.1008459>
14. Roncada C., Dias C.P., Goecks S., Cidade S.E., Pitrez P.M. Valor do emprego do questionário WHOQOL-BREF na avaliação da qualidade de vida de pais de crianças com asma // *Rev. Paul. Pediatr.* 2015. Vol.33, №3. P.268–274. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.01.007>
15. Roncada C., Medeiros T.M., Strassburger M.J., Strassburger S.Z., Pitrez P.M. Comparison between the health-related quality of life of children/adolescents with asthma and that of their caregivers: a systematic review and meta-analysis // *J. Bras. Pneumol.* 2020. Vol.46, №3. Article number:e20190095. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190095>
16. Juniper E.F., Guyatt G.H., Feeny D.H., Ferrie P.J., Griffith L.E., Townsend M. Measuring quality of life in the parents of children with asthma // *Qual. Life Res.* 1996. Vol.5, №1. P.27–34. <https://doi.org/10.1007/BF00435966>
17. Bursch B., Schwankovsky L., Gilbert J., Zeiger R. Construction and validation of four childhood asthma self-management scales: parent barriers, child and parent self-efficacy, and parent belief in treatment efficacy // *J. Asthma.* 1999. Vol.36, №1. P.115–128. <https://doi.org/10.3109/02770909909065155>
18. Kan K., Fierstein J., Boon K., Kanaley M., Zavos P., Volerman A., Vojta D., Gupta R.S. Parental quality of life and self-efficacy in pediatric asthma // *J. Asthma.* 2021. Vol.58, №6. P.742–749. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1731825>
19. Indinnimeo L., Chiarotti F., De Vittori V., Baldini L., De Castro G., Zicari A.M., Tancredi G., Leonardi L., Duse M. Risk factors affecting quality of life in a group of Italian children with asthma // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2014. Vol.27, №2. P.235–244. <https://doi.org/10.1177/039463201402700210>
20. Basso R.P., Jamami M., Labadessa I.G., Regueiro E.M., Pessoa B.V., Oliveira A.D.Jr, Di Lorenzo V.A., Costa D. Relationship between exercise capacity and quality of life in adolescents with asthma // *J. Bras. Pneumol.* 2013. Vol.39, №2. P.121–127. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132013000200002>
21. Shi M., Liang L., Wang Y., Yu Y. Risk factors associated with health-related quality of life in pediatric asthma // *Sci.*

Prog. 2021. Vol.104, №2. Article number:368504211013657. <https://doi.org/10.1177/00368504211013657>

22. Kasse T., Zenebe S., Agegnehu Y., Lonsako A.A. Factors influencing health-related quality of life in children with asthma: insights from Addis Ababa public hospitals // *Front. Public Health*. 2025. Vol.12. Article number:1478707. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1478707>

23. Kansan H.M., Le T.M., Meijer Y., Uiterwaal C.S.P.M., Knulst A.C., van der Ent C.K., van Erp F.C. Perceived triggers of asthma impair quality of life in children with asthma // *Clin. Exp. Allergy*. 2019. Vol.49, №7. P.980–989. <https://doi.org/10.1111/cea.13407>

24. Raymond K.P., Fiese B.H., Winter M.A., Knestel A., Everhart R.S. Helpful hints: caregiver-generated asthma management strategies and their relation to pediatric asthma symptoms and quality of life // *J. Pediatr. Psychol.* 2012. Vol.37, №4. P.414–423. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jss001>

25. Plaza-González S., Zabala-Baños M.D.C., Astasio-Picado Á., Jurado-Palomo J. Psychological and sociocultural determinants in childhood asthma disease: impact on quality of life // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022. Vol.19, №5. Article number:2652. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052652>

26. Agnafors S., Norman Kjellström A., Torgerson J., Rusner M. Somatic comorbidity in children and adolescents with psychiatric disorders // *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2019. Vol.28, №11. P.1517–1525. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01313-9>

27. Edvinsson Sollander S., Fabian H., Sarkadi A., Salari R., Fält E., Dahlberg A., Feldman I., Durbeej N. Asthma and allergies correlate with mental health problems in preschool children // *Acta Paediatr.* 2021. Vol.110, №5. P.1601–1609. <https://doi.org/10.1111/apa.15709>

28. Mohamed S.O.O., Ahmed M.M.I., Elawad I. Burden and factors associated with depression and anxiety disorders in pediatric asthma: a cross-sectional study // *Avicenna J. Med.* 2025. Vol. 15, №4. P.165–169. <https://doi.org/10.1055/s-0045-1814096>

29. Annett R.D., Bender B.G., Lapidus J., Duhamel T.R., Lincoln A. Predicting children's quality of life in an asthma clinical trial: what do children's reports tell us? // *J. Pediatr.* 2001. Vol.139, №6. P.854–861. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.119444>

30. Zhang B., Hou W., Duan Y. Influencing factors of quality of life in asthma children // *Chinese J. Child Health Care*. 2023. Vol.31, №12. P.1359–1364. <https://doi.org/10.11852/zgetbjzz2023-0777>

31. Nitya U.S., Sreenivasan V., Gulvadi A.A., Lukose R. Assessment of health-related quality of life in children with bronchial asthma and their caregivers at a teaching institution: a cross-sectional study // *J. Family Med. Prim. Care*. 2025. Vol.14, №7. P.2831–2836. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_1832_24

32. Stridsman C., Backman H., Eklund B.M., Rönmark E., Hedman L. Adolescent girls with asthma have worse asthma control and health-related quality of life than boys - a population based study // *Pediatr. Pulmonol.* 2017. Vol.52, №7. P.866–872. <https://doi.org/10.1002/ppul.23723>

33. Sundell K., Bergström S.E., Hedlin G., Ygge B.M., Tunsäter A. Quality of life in adolescents with asthma, during the transition period from child to adult // *Clin. Respir. J.* 2011. Vol.5, №4. P.195–202. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2010.00218.x>

34. Kouzegaran S., Samimi P., Ahanchian H., Khoshkhui M., Behmanesh F. Quality of life in children with asthma versus healthy children // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2018. Vol.6, №8. P.1413–1418. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.287>

35. Daniel L.C., Boergers J., Kopel S.J., Koinis-Mitchell D. Missed sleep and asthma morbidity in urban children // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012. Vol.109, №1. P.41–46. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.05.015>

36. Strang A.R., Covington L., Rani S., Gao D., Flores M., Canter K., Patterson F., Chidekel A. Daytime sleepiness in children with asthma: examining respiratory and non-respiratory factors // *Cureus*. 2023. Vol.15, №6. Article number:e40370. <https://doi.org/10.7759/cureus.40370>

37. Meltzer L.J., Ullrich M., Szeffler S.J. Sleep duration, sleep hygiene, and insomnia in adolescents with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014. Vol. 2, №5. P.562–569. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.02.005>

38. Meltzer L.J., Beebe D.W., Jump S., Flewelling K., Sundström D., White M., Zeitlin P.L., Strand M.J. Impact of sleep opportunity on asthma outcomes in adolescents // *Sleep Med.* 2020. Vol.65. P.134–141. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.07.014>

39. Mølbæk-Engbjerg T., Vahman N., Ali M., Skov F., Vinding R., Horner D., Brustad N., Thorsen J., Schoos A.M., Stokholm J., Bønnelykke K., Chawes B. Risk behaviours and non-atopic comorbidities of adolescents with asthma // *World Allergy Organ J.* 2025. Vol.18, №8. Article number:101093. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2025.101093>

40. Fedele D.A., Janicke D.M., Lim C.S., Abu-Hasan M. An examination of comorbid asthma and obesity: assessing differences in physical activity, sleep duration, health-related quality of life and parental distress // *J. Asthma*. 2014. Vol.51, №3. P.275–281. <https://doi.org/10.3109/02770903.2013.873807>

41. Sampaio F., Sseganja R., Nystrand C., Feldman I. Health, public sector service use and related costs of Swedish preschool children: results from the children and parents in focus trial // *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2019. Vol.28, №1. P.43–56. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1185-1>

42. Butler A., Van Lieshout R.J., Lipman E.L., MacMillan H.L., Gonzalez A., Gorter J.W., Georgiades K., Speechley K.N., Boyle M.H., Ferro M.A. Mental disorder in children with physical conditions: a pilot study // *BMJ Open*. 2018. Vol.8, №1. Article number:e019011. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019011>

43. Paracha R., Lo D.K.H., Montgomery U., Ryan L., Varakantam V., Gaillard E.A. Asthma medication adherence and exacerbations and lung function in children managed in Leicester primary care // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2023. Vol.33, №1. Article number:12. <https://doi.org/10.1038/s41533-022-00323-6>

44. Klok T., Kaptein A.A., Duiverman E.J., Brand P.L. Long-term adherence to inhaled corticosteroids in children with

- asthma: observational study // *Respir. Med.* 2015. Vol.109, №9. P.1114–1119. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.07.016>
45. Alshehri A.M., Almogbel Y.S., Alsaahli S.M., Alosaily Y.A., Almohaimeed G.M., Alotayk L.I., Alqunaisy A.A. Factors associated with asthma medication adherence in parents with asthmatic children: theory of planned behavior // *Healthcare (Basel)*. 2025. Vol.13, №13. Article number:1613. <https://doi.org/10.3390/healthcare13131613>
46. Broquet Ducret C., Verga M.E., Stoky-Hess A., Verga J., Gehri M. Impact d'une école de l'asthme sur la consommation en soins et la qualité de vie des enfants âgés de 4 à 12ans et de leurs parents // *Arch. Pediatr.* 2013. Vol.20, №11. P.1201–1205. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.08.021>
47. Larsen K., Zhu J., Feldman L.Y., Simatovic J., Dell S., Gershon A.S., To T. The annual September peak in asthma exacerbation rates. Still a reality? // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016. Vol.13, №2. P.231–239. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201508-545OC>
48. Chan A.H., Stewart A.W., Foster J.M., Mitchell E.A., Camargo C.A.Jr, Harrison J. Factors associated with medication adherence in school-aged children with asthma // *ERJ Open Res.* 2016. Vol.2, №1. Article number:00087-2015. <https://doi.org/10.1183/23120541.00087-2015>
49. Rhee H., Wicks M.N., Dolgoff J.S., Love T.M., Harrington D. Cognitive factors predict medication adherence and asthma control in urban adolescents with asthma // *Patient Prefer. Adherence.* 2018. Vol.12. P.929–937. <https://doi.org/10.2147/PPA.S162925>
50. Harris K., Kneale D., Lasserson T.J., McDonald V.M., Grigg J., Thomas J. School-based self-management interventions for asthma in children and adolescents: a mixed methods systematic review // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. Vol.1, №1. Article number:CD011651. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011651.pub2>
51. Pearce C.J., Chan A.H.Y., Jackson T., Fleming L., Foot H., Bush A., Horne R. Features of successful interventions to improve adherence to inhaled corticosteroids in children with asthma: a narrative systematic review // *Pediatr. Pulmonol.* 2022. Vol.57, №4. P.822–847. <https://doi.org/10.1002/ppul.25838>
52. Chongmelaxme B., Lee S., Dhipayom T., Saokaew S., Chaikyakunapruk N., Dilokthornsakul P. The effects of telemedicine on asthma control and patients' quality of life in adults: a systematic review and meta-analysis // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019. Vol.7, №1. P.199–216. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.07.015>
53. Snoswell C.L., Rahja M., Lalor A.F. A systematic review and meta-analysis of change in health-related quality of life for interactive telehealth interventions for patients with asthma // *Value Health.* 2021. Vol.24, №2. P.291–302. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.09.006>
54. Suvarna K.C., Kumar P., Singh K., Kumar J., Goyal J.P. Comparison of telemedicine versus in-person visit for control of asthma in children aged 7-17 years: a randomized controlled trial // *Indian J. Pediatr.* 2025. Vol.92, №5. P.467–473. <https://doi.org/10.1007/s12098-024-05028-x>
55. Muhammad J., Ngah N.D., Ahmad I. Written asthma action plan improves asthma control and the quality of life among pediatric asthma patients in Malaysia: a randomized control trial // *Korean J. Fam. Med.* 2023. Vol.44, №1. P.44–52. <https://doi.org/10.4082/kjfm.22.0016>
56. Rochester C.L., Alison J.A., Carlin B., Jenkins A.R., Cox N.S., Bauldoff G., Bhatt S.P., Bourbeau J., Burtin C., Camp P.G., Cascino T.M., Dorney Koppel G.A., Garvey C., Goldstein R., Harris D., Houchen-Wolloff L., Limberg T., Lindenauer P.K., Moy M.L., Ryerson C.J., Singh S.J., Steiner M., Tappan R.S., Yohannes A.M., Holland A.E. Pulmonary rehabilitation for adults with chronic respiratory disease: an official American Thoracic Society clinical practice guideline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023. Vol.208, №4. P.e7–e26. <https://doi.org/10.1164/rccm.202306-1066ST>
57. Basaran S., Guler-Uysal F., Ergen N., Seydaoglu G., Bingol-Karacoç G., Ufuk Altintas D. Effects of physical exercise on quality of life, exercise capacity and pulmonary function in children with asthma // *J. Rehabil. Med.* 2006. Vol.38, №2. P.130–135. <https://doi.org/10.1080/16501970500476142>
58. Zhou L., Xu H. Feasibility of exercise therapy for children with asthma: a meta-analysis // *Front. Cell Dev. Biol.* 2023. Vol.11. Article number:1192929. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1192929>
59. Мокина Н.А., Иванова В.Н. Влияние гендерно-возрастных особенностей детей с бронхиальной астмой на качество жизни, при санаторно-курортном лечении // *Медико-фармацевтический журнал Пульс.* 2023. Т.25, №1. С.132–135. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-1-132-135>
60. Latorre-Román P.Á., Navarro-Martínez A.V., García-Pinillos F. The effectiveness of an indoor intermittent training program for improving lung function, physical capacity, body composition and quality of life in children with asthma // *J. Asthma.* 2014. Vol.51, №5. P.544–551. <https://doi.org/10.3109/02770903.2014.888573>
61. Yourell J., Koskela-Staples N., Doty J., Fedele D.A. Risk and protective factors for physical activity engagement among adolescents with comorbid asthma and obesity // *J. Pediatr. Psychol.* 2023. Vol.48, №1. P.39–50. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsac061>

REFERENCES

1. WHO. WHOQOL: Measuring Quality of Life. Available at: <https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-bref/>
2. Perelman J.M., Perelman N.L., Kolosov V.P. [Quality of life in patients with asthma]. Vladivostok: Dal'nauka, 2024 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1738-4.
3. Belykh N.A., Piznyur I.V., Chernenko A.P., Anikeeva N.A., Deeva Yu.V. [The quality of life of parents of children with bronchial asthma]. *Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin* 2025; 27(1):211–218 (in Russian). <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-1-211-218>

4. García-Marcos L., Asher M.I., Pearce N., Ellwood E., Bissell K., Chiang C.Y., El Sony A., Ellwood P., Marks G.B., Mortimer K., Martínez-Torres A.E., Morales E., Perez-Fernandez V., Robertson S., Rutter C.E., Silverwood R.J., Strachan D.P. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study. *Eur. Respir. J.* 2022; 60(3):2102866. <https://doi.org/10.1183/13993003.02866-2021>
5. Fleming M., Fitton C.A., Steiner M.F.C., McLay J.S., Clark D., King A., Mackay D.F., Pell J.P. Educational and health outcomes of children treated for asthma: Scotland-wide record linkage study of 683716 children. *Eur. Respir. J.* 2019; 54(3):1802309. <https://doi.org/10.1183/13993003.02309-2018>
6. Gandhi P.K., Kenzik K.M., Thompson L.A., DeWalt D.A., Revicki D.A., Shenkman E.A., Huang I.C. Exploring factors influencing asthma control and asthma-specific health-related quality of life among children. *Respir. Res.* 2013; 14(1):26. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-26>
7. Papadopoulos N.G., Custovic A., Deschildre A., Gern J.E., Nieto Garcia A., Miligkos M., Phipatanakul W., Wong G., Xepapadaki P., Agache I., Arasi S., Awad El-Sayed Z., Bacharier L.B., Bonini M., Braido F., Caimmi D., Castro-Rodriguez J.A., Chen Z., Clausen M., Craig T., Diamant Z., Ducharme F.M., Ebisawa M., Eigenmann P., Feleszko W., Fierro V., Fiocchi A., Garcia-Marcos L., Goh A., Gómez R.M., Gotua M., Hamelmann E., Hedlin G., Hossny E.M., Ispayeva Z., Jackson D.J., Jartti T., Jeseňák M., Kalayci O., Kaplan A., Konradsen J.R., Kuna P., Lau S., Le Souef P., Lemanske R.F., Levin M., Makela M.J., Mathioudakis A.G., Mazulov O., Morais-Almeida M., Murray C., Nagaraju K., Novak Z., Pawankar R., Pijnenburg M.W., Pite H., Pitrez P.M., Pohunek P., Price D., Priftanji A., Ramiconi V., Rivero Yeverino D., Roberts G., Sheikh A., Shen K.L., Szepfalusi Z., Tsiligianni I., Turkalj M., Turner S., Umanets T., Valiulis A., Vijveberg S., Wang J.Y., Winders T., Yon D.K., Yusuf O.M., Zar H.J.; WAO Pediatric Asthma Committee. Recommendations for asthma monitoring in children: A PeARL document endorsed by APAPARI, EAACI, INTERASMA, REG, and WAO. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2024; 35(4):e14129. <https://doi.org/10.1111/pai.14129>
8. Varni J.W., Seid M., Kurtin P.S. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med. Care* 2001; 39(8):800–812. <https://doi.org/10.1097/00005650-200108000-00006>
9. Lewis C.C., Pantell R.H., Kieckhefer G.M. Assessment of children's health status. Field test of new approaches. *Med. Care* 1989; 27(Suppl.3):S54–S65. <https://doi.org/10.1097/00005650-198903001-00005>
10. Juniper E.F., Guyatt G.H., Feeny D.H., Ferrie P.J., Griffith L.E., Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual. Life Res.* 1996; 5:35–46. <https://doi.org/10.1007/BF00435967>
11. Juniper E.F. Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ). Available at: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/paediatricasthma-quality-of-life-questionnaire>
12. Rosier M.J., Bishop J., Nolan T., Robertson C.F., Carlin J.B., Phelan P.D. Measurement of functional severity of asthma in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149(6):1434–1441. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.6.8004295>
13. Silva N., Carona C., Crespo C., Canavaro M.C. Quality of life in pediatric asthma patients and their parents: a meta-analysis on 20 years of research. *Expert. Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2015; 15(3):499–519. <https://doi.org/10.1586/14737167.2015.1008459>
14. Roncada C., Dias C.P., Goecks S., Cidade S.E., Pitrez P.M. [Usefulness of the WHOQOL-BREF questionnaire in assessing the quality of life of parents of children with asthma]. *Rev. Paul. Pediatr.* 2015; 33(3):268–274 (in Portuguese). <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.01.007>
15. Roncada C., Medeiros T.M., Strassburger M.J., Strassburger S.Z., Pitrez P.M. Comparison between the health-related quality of life of children/adolescents with asthma and that of their caregivers: a systematic review and meta-analysis. *J. Bras. Pneumol.* 2020; 46(3):e20190095. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190095>
16. Juniper E.F., Guyatt G.H., Feeny D.H., Ferrie P.J., Griffith L.E., Townsend M. Measuring quality of life in the parents of children with asthma. *Qual. Life Res.* 1996; 5(1):27–34. <https://doi.org/10.1007/BF00435966>
17. Bursch B., Schwankovsky L., Gilbert J., Zeiger R.. Construction and validation of four childhood asthma self-management scales: parent barriers, child and parent self-efficacy, and parent belief in treatment efficacy. *J. Asthma* 1999; 36(1):115–128. <https://doi.org/10.3109/02770909909065155>
18. Kan K., Fierstein J., Boon K., Kanaley M., Zavos P., Volerman A., Vojta D., Gupta R.S. Parental quality of life and self-efficacy in pediatric asthma. *J. Asthma* 2021; 58(6):742–749. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1731825>
19. Indinnimeo L., Chiarotti F., De Vittori V., Baldini L., De Castro G., Zicari A.M., Tancredi G., Leonardi L., Duse M. Risk factors affecting quality of life in a group of Italian children with asthma. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2014; 27(2):235–244. <https://doi.org/10.1177/039463201402700210>
20. Basso R.P., Jamami M., Labadessa I.G., Regueiro E.M., Pessoa B.V., Oliveira A.D. Jr, Di Lorenzo V.A., Costa D. Relationship between exercise capacity and quality of life in adolescents with asthma. *J. Bras. Pneumol.* 2013; 39(2):121–127. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132013000200002>
21. Shi M., Liang L., Wang Y., Yu Y. Risk factors associated with health-related quality of life in pediatric asthma. *Sci. Prog.* 2021; 104(2):368504211013657. <https://doi.org/10.1177/00368504211013657>
22. Kasse T., Zenebe S., Agegnehu Y., Lonsako A.A. Factors influencing health-related quality of life in children with asthma: insights from Addis Ababa public hospitals. *Front. Public Health* 2025; 12:1478707. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1478707>
23. Kansen H.M., Le T.M., Meijer Y., Uiterwaal C.S.P.M., Knulst A.C., van der Ent C.K., van Erp F.C. Perceived triggers of asthma impair quality of life in children with asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2019; 49(7):980–989. <https://doi.org/10.1111/cea.13407>
24. Raymond K.P., Fiese B.H., Winter M.A., Knestel A., Everhart R.S. Helpful hints: caregiver-generated asthma management

strategies and their relation to pediatric asthma symptoms and quality of life. *J. Pediatr. Psychol.* 2012; 37(4):414–423. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jss001>

25. Plaza-González S., Zabala-Baños M.D.C., Astasio-Picado Á., Jurado-Palomo J. Psychological and sociocultural determinants in childhood asthma disease: impact on quality of life. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022; 19(5): 2652. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052652>

26. Agnafors S., Norman Kjellström A., Torgerson J., Rusner M. Somatic comorbidity in children and adolescents with psychiatric disorders. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry* 2019; 28(11):1517–1525. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01313-9>

27. Edvinsson Sollander S., Fabian H., Sarkadi A., Salari R., Fält E., Dahlberg A., Feldman I., Durbeej N. Asthma and allergies correlate with mental health problems in preschool children. *Acta Paediatr.* 2021; 110(5):1601–1609. <https://doi.org/10.1111/apa.15709>

28. Mohamed S.O.O., Ahmed M.M.I., Elawad I. Burden and factors associated with depression and anxiety disorders in pediatric asthma: a cross-sectional study. *Avicenna J. Med.* 2025; 15(4):165–169. <https://doi.org/10.1055/s-0045-1814096>

29. Annett R.D., Bender B.G., Lapidus J., Duhamel T.R., Lincoln A. Predicting children's quality of life in an asthma clinical trial: what do children's reports tell us? *J. Pediatr.* 2001; 139(6):854–861. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.119444>

30. Zhang B., Hou W., Duan Y. Influencing factors of quality of life in asthma children. *Chinese J. Child Health Care* 2023; 31(12):1359–1364. <https://doi.org/10.11852/zgetbjzz2023-0777>

31. Nitya U.S., Sreenivasan V., Gulvadi A.A., Lukose R. Assessment of health-related quality of life in children with bronchial asthma and their caregivers at a teaching institution: a cross-sectional study. *J. Family Med. Prim. Care* 2025; 14(7):2831–2836. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1832_24

32. Stridsman C., Backman H., Eklund B.M., Rönmark E., Hedman L. Adolescent girls with asthma have worse asthma control and health-related quality of life than boys - a population based study. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52(7):866–872. <https://doi.org/10.1002/ppul.23723>

33. Sundell K., Bergström S.E., Hedlin G., Ygge B.M., Tunsäter A. Quality of life in adolescents with asthma, during the transition period from child to adult. *Clin. Respir. J.* 2011; 5(4):195–202. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2010.00218.x>

34. Kouzegaran S., Samimi P., Ahanchian H., Khoshkhui M., Behmanesh F. Quality of life in children with asthma versus healthy children. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2018; 6(8):1413–1418. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.287>

35. Daniel L.C., Boergers J., Kopel S.J., Koinis-Mitchell D. Missed sleep and asthma morbidity in urban children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109(1):41–46. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.05.015>

36. Strang A.R., Covington L., Rani S., Gao D., Flores M., Canter K., Patterson F., Chidekel A. Daytime sleepiness in children with asthma: examining respiratory and non-respiratory factors. *Cureus* 2023; 15(6):e40370. <https://doi.org/10.7759/cureus.40370>

37. Meltzer L.J., Ullrich M., Szeffler S.J. Sleep duration, sleep hygiene, and insomnia in adolescents with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2(5):562–569. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.02.005>

38. Meltzer L.J., Beebe D.W., Jump S., Flewelling K., Sundström D., White M., Zeitlin P.L., Strand M.J. Impact of sleep opportunity on asthma outcomes in adolescents. *Sleep Med.* 2020; 65:134–141. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.07.014>

39. Mølbaek-Engbjerg T., Vahman N., Ali M., Skov F., Vinding R., Horner D., Brustad N., Thorsen J., Schoos A.M., Stokholm J., Bønnelykke K., Chawes B. Risk behaviours and non-atopic comorbidities of adolescents with asthma. *World Allergy Organ J.* 2025; 18(8):101093. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2025.101093>

40. Fedele D.A., Janicke D.M., Lim C.S., Abu-Hasan M. An examination of comorbid asthma and obesity: assessing differences in physical activity, sleep duration, health-related quality of life and parental distress. *J. Asthma* 2014; 51(3):275–281. <https://doi.org/10.3109/02770903.2013.873807>

41. Sampaio F., Ssegonja R., Nystrand C., Feldman I. Health, public sector service use and related costs of Swedish preschool children: results from the children and parents in focus trial. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry* 2019; 28(1):43–56. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1185-1>

42. Butler A., Van Lieshout R.J., Lipman E.L., MacMillan H.L., Gonzalez A., Gorter J.W., Georgiades K., Speechley K.N., Boyle M.H., Ferro M.A. Mental disorder in children with physical conditions: a pilot study. *BMJ Open* 2018; 8(1):e019011. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019011>

43. Paracha R., Lo D.K.H., Montgomery U., Ryan L., Varakantam V., Gaillard E.A. Asthma medication adherence and exacerbations and lung function in children managed in Leicester primary care. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2023; 33(1):12. <https://doi.org/10.1038/s41533-022-00323-6>

44. Klok T., Kaptein A.A., Duiverman E.J., Brand P.L. Long-term adherence to inhaled corticosteroids in children with asthma: observational study. *Respir. Med.* 2015; 109(9):1114–1119. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.07.016>

45. Alshehri A.M., Almogbel Y.S., Alsaahli S.M., Alosaily Y.A., Almohaimeed G.M., Alotayk L.I., Alqunaisy A.A. Factors associated with asthma medication adherence in parents with asthmatic children: theory of planned behavior. *Healthcare (Basel)* 2025; 13(13):1613. <https://doi.org/10.3390/healthcare13131613>

46. Broquet Ducret C., Verga M.E., Stoky-Hess A., Verga J., Gehri M. [Impact of a small-group educational intervention for 4- to 12-year-old asthmatic children and their parents on the number of healthcare visits and quality of life]. *Arch. Pediatr.* 2013; 20(11):1201–1205 (in French). <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.08.021>

47. Larsen K., Zhu J., Feldman L.Y., Simatovic J., Dell S., Gershon A.S., To T. The annual September peak in asthma exacerbation rates. Still a reality? *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13(2):231–239. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201508-545OC>

48. Chan A.H., Stewart A.W., Foster J.M., Mitchell E.A., Camargo C.A.Jr, Harrison J. Factors associated with medication adherence in school-aged children with asthma. *ERJ Open Res.* 2016; 2(1):00087-2015. <https://doi.org/10.1183/23120541.00087-2015>

2015

49. Rhee H., Wicks M.N., Dolgoff J.S., Love T.M., Harrington D. Cognitive factors predict medication adherence and asthma control in urban adolescents with asthma. *Patient Prefer. Adherence* 2018; 12:929–937. <https://doi.org/10.2147/PPA.S162925>

50. Harris K., Kneale D., Lasserson T.J., McDonald V.M., Grigg J., Thomas J. School-based self-management interventions for asthma in children and adolescents: a mixed methods systematic review. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 1(1):CD011651. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011651.pub2>

51. Pearce C.J., Chan A.H.Y., Jackson T., Fleming L., Foot H., Bush A., Horne R. Features of successful interventions to improve adherence to inhaled corticosteroids in children with asthma: a narrative systematic review. *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57(4):822–847. <https://doi.org/10.1002/ppul.25838>

52. Chongmelaxme B., Lee S., Dhippayom T., Saokaew S., Chaikyakunapruk N., Dilokthornsakul P. The effects of telemedicine on asthma control and patients' quality of life in adults: a systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7(1):199–216. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.07.015>

53. Snoswell C.L., Rahja M., Lalor A.F. A systematic review and meta-analysis of change in health-related quality of life for interactive telehealth interventions for patients with asthma. *Value Health* 2021; 24(2):291–302. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.09.006>

54. Suvama K.C., Kumar P., Singh K., Kumar J., Goyal J.P. Comparison of telemedicine versus in-person visit for control of asthma in children aged 7-17 years: a randomized controlled trial. *Indian J. Pediatr.* 2025; 92(5):467–473. <https://doi.org/10.1007/s12098-024-05028-x>

55. Muhammad J., Ngah N.D., Ahmad I. Written asthma action plan improves asthma control and the quality of life among pediatric asthma patients in Malaysia: a randomized control trial. *Korean J. Fam. Med.* 2023; 44(1):44–52. <https://doi.org/10.4082/kjfm.22.0016>

56. Rochester C.L., Alison J.A., Carlin B., Jenkins A.R., Cox N.S., Bauldoff G., Bhatt S.P., Bourbeau J., Burtin C., Camp P.G., Cascino T.M., Dorney Koppel G.A., Garvey C., Goldstein R., Harris D., Houchen-Wolloff L., Limberg T., Lindenauer P.K., Moy M.L., Ryerson C.J., Singh S.J., Steiner M., Tappan R.S., Yohannes A.M., Holland A.E. Pulmonary rehabilitation for adults with chronic respiratory disease: An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208(4):e7–e26. <https://doi.org/10.1164/rccm.202306-1066ST>

57. Basaran S., Guler-Uysal F., Ergen N., Seydaoglu G., Bingol-Karakoç G., Ufuk Altintas D. Effects of physical exercise on quality of life, exercise capacity and pulmonary function in children with asthma. *J. Rehabil. Med.* 2006; 38(2):130–135. <https://doi.org/10.1080/16501970500476142>

58. Zhou L., Xu H. Feasibility of exercise therapy for children with asthma: a meta-analysis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2023; 11:1192929. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1192929>

59. Mokina N.A., Ivanova V.N. [Gender and age influence on the quality of life in children with bronchial asthma for the sanatorium treatment]. *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal «PUL'S» = Medical & pharmaceutical journal «PULSE»* 2023; 25(1):132–135 (in Russian). <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-1-132-135>

60. Latorre-Román P.Á., Navarro-Martínez A.V., García-Pinillos F. The effectiveness of an indoor intermittent training program for improving lung function, physical capacity, body composition and quality of life in children with asthma. *J. Asthma* 2014; 51(5):544–551. <https://doi.org/10.3109/02770903.2014.888573>

61. Yourell J., Koskela-Staples N., Doty J., Fedele D.A. Risk and protective factors for physical activity engagement among adolescents with comorbid asthma and obesity. *J. Pediatr. Psychol.* 2023; 48(1):39–50. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsac061>

Информация об авторах:

Наталья Львовна Перельман, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: lvovna63@bk.ru

Author information:

Natalia L. Perelman, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: lvovna63@bk.ru

Поступила 28.01.2026
Принята к печати 27.03.2026

Received January 28, 2026
Accepted March 27, 2026

Подписано к печати 05.06.2026. Дата выхода из печати 15.06.2026. Дата выхода в свет: 15.06.2026. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 20,9. Тираж 500 экз. Учредитель и издатель журнала Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания". Адрес издателя: 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. Телефон (факс) 77-28-00. Главный редактор академик РАН В.П. Колосов. Ответственный за выпуск д.б.н. И.В. Довжикова. Свободная цена.