

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания
Амурская государственная медицинская академия
Министерство здравоохранения Амурской области
Российское респираторное общество

МАТЕРИАЛЫ
X Съезда
врачей-пульмонологов
Сибири и Дальнего Востока
(с международным участием)

31 мая – 1 июня 2023 года

Благовещенск

УДК 616.24 Печатается по решению организационного комитета X Съезда
врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока

ББК 54.12

М 33

Материалы X Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. академика РАН В.П. Колосова. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2023. 226 с. **ISBN 978-5-905864-27-8**

В сборнике представлены результаты фундаментальных и прикладных научных исследований в области охраны респираторного здоровья населения, авторами которых являются научные работники, преподаватели, аспиранты из учебных заведений и научных организаций, а также практикующие врачи и организаторы здравоохранения.

Материалы печатаются в авторской редакции

ISBN 978-5-905864-27-8 © Коллектив авторов, под общей редакцией академика РАН В.П. Колосова, 2023

© Оформление: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 2023

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Председатель оргкомитета:

Колосов Виктор Павлович научный руководитель Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, академик РАН

Сопредседатели оргкомитета:

Леонтьева Светлана Николаевна министр здравоохранения Амурской области

Заболотских Татьяна Владимировна ректор Амурской государственной медицинской академии, профессор

Члены оргкомитета:

Гвозденко Татьяна Александровна директор Владивостокского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, профессор РАН

Довжикова Инна Викторовна ученый секретарь Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, доктор биологических наук

Курганова Ольга Петровна руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Амурской области, главный государственный санитарный врач по Амурской области, кандидат медицинских наук

Лебедько Ольга Антоновна директор Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ охраны материнства и детства, профессор

Невзорова Вера Афанасьевна директор Института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета, главный терапевт Дальневосточного Федерального округа, профессор

Перельман Юлий Михайлович заместитель директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, член-корреспондент РАН

Романцова Елена Борисовна заведующая кафедрой детских болезней Амурской государственной медицинской академии, профессор

Саятина Ирина Юрьевна проректор по научной работе и инновационному развитию Амурской государственной медицинской академии, профессор

Чжоу Сяндун (Zhou Xiangdong) директор отделения респираторной медицины 1 аффилированной клиники Хайнаньского медицинского университета (КНР), профессор

Ши Ханьбин (Shi Hanbing) главный врач 3 больницы Цицикарского медицинского университета (КНР), профессор

СОДЕРЖАНИЕ

Пирогов А.Б., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Содержание интерферона гамма и индуцируемого интерфероном- γ белка 10 в дыхательных путях больных бронхиальной астмой при реакции бронхов на холодовой стимул	9
Приходько А.Г., Пирогов А.Б., Наумов Д.Е., Перельман Ю.М. Активность матриксной металлопротеиназы 9 у больных бронхиальной астмой в ответ на бронхопровокацию холодным воздухом	11
Приходько А.Г., Пирогов А.Б., Наумов Д.Е., Перельман Ю.М. Динамика уровней IL-12 и IL-13 в дыхательных путях больных бронхиальной астмой при реакции бронхов на гиперосмолярный стимул	14
Пирогов А.Б., Приходько А.Г. Макрофаги, нейтрофилы и миелопероксидаза бронхов у больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей к гиперосмолярному стимулу	16
Бакина А.А., Павленко В.И. Пульмо-кардио-ренальные взаимосвязи при хронической обструктивной болезни легких: фокус на прогноз	18
Магальяс Е.В., Меньшикова И.Г., Скляр И.В., Лоскутова Н.В., Скрипкина Е.С. Эффективность препарата арни в лечении хронического легочного сердца в сочетании с коморбидной патологией	23
Меньшикова И.Г., Магальяс Е.В., Скляр И.В., Гулевич М.П., Филатова Т.В., Орлова Т.С. Особенности течения постковидного синдрома у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	26
Скляр И.В., Меньшикова И.Г., Магальяс Е.В., Лоевец М.А., Окрадзе Е.Р., Абдуллина А.А. Функциональное состояние диафрагмы у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших COVID-19	29
Приходько А.Г., Нахамчен Л.Г. Способ прогнозирования формирования синдрома постнагрузочного бронхоспазма у больных бронхиальной астмой	34
Абулдинова О.А. Особенности течения внебольничной бактериальной и вирусной (COVID-19) пневмонии	38
Горчакова Я.Г., Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О., Сугайло И.Ю. Анализ экспрессии муцинов на фоне глюкокортикоидной терапии у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей	43

Бородин Е.А., Заболотских Т.В. Биоинформатика в фундаментальных медико-биологических исследованиях в 21 веке	47
Петренко М.А., Заболотских Т.В. Катаракта и ХОБЛ	53
Бородин П.Е., Нагиева Л.А. Молекулярные механизмы неврологических и офтальмологических проявлений при COVID-19	58
Бородин Е.А., Заболотских Т.В., Моисеева А.В. Штаммоспецифичная ПЦР-диагностика гриппа А и COVID-19	63
Танченко О.А., Нарышкина С.В. Особенности системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом	68
Перельман Н.Л. Методологический подход к систематизации факторов, влияющих на качество жизни больных бронхиальной астмой	72
Блинников Н.А. Постковидные изменения в легких. Случай из практики	75
Леншин А.В., Перельман Ю.М., Ильин А.В., Побережский А.В., Игнатьева Е.А. Возможности неинвазивной визуализации центральных дыхательных путей (трахея и главные бронхи) при саркоидозе	77
Бочарова Н.В., Коваленко И.С. Влияние <i>in vitro</i> экзогенного N-ацил-этанолamina докозагексаеновой кислоты на липидные медиаторы крови пациентов с бронхиальной астмой	81
Веремчук Л.В., Виткина Т.И. Особенности сигнальной метеореакции у лиц с бронхолегочной патологией, проживающих в Дальневосточном регионе	86
Виткина Т.И., Лобова Т.Г. Иммуно-метаболические показатели у пациентов с бронхиальной астмой, перенесших коронавирусную инфекцию	90
Виткина Т.И., Соболевская М.П., Черенков Д.Н. Содержание фталатов в атмосферном воздухе города Владивостока	94
Кондратьева Е.В., Виткина Т.И., Шадрин И.Ю. Влияние твердых взвешенных частиц на состояние иммунокомпетентных клеток у лиц с бронхолегочной патологией в условиях <i>in vitro</i>	97

Минеева Е.Е., Рожкова Н.Д., Антонюк М.В., Кнышова В.В. Состояние малых дыхательных путей у больных бронхиальной астмой на фоне терапии ингаляционным экстрамелкодисперсным комбинированным препаратом	101
Кнышова В.В., Минеева Е.Е., Новгородцева Т.П. Состояние функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких с разными Т-хелперными типами иммунного ответа	105
Юренко А.В., Антонюк М.В., Минеева Е.Е., Новгородцева Т.П. Липидные триггеры дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме	110
Зотова А.В., Долгих Т.А., Марунич Н.А. Этиологическая структура возбудителей острых респираторных инфекций в Амурской области	114
Игнатьева Е.А. Комплаентность, как предиктор эффективности терапии первой линии при саркоидозе органов дыхания	118
Игнатьева Е.А., Ильин А.В., Леншин А.В. Возможности современной компьютерной томографии в диагностике структурно-функциональных изменений при саркоидозе органов дыхания	123
Ильин А.В., Онищенко Э.А., Игнатьева Е.А., Леншин А.В. «Амиодароновое легкое». Случай из практики	132
Ильин А.В., Игнатьева Е.А., Леншин А.В. Бронхолитиаз. Возможности лучевой диагностики	137
Ильин А.В., Леншин А.В., Игнатьева Е.А. Легочные проявления склеродермии. Особенности лучевой диагностики	140
Карапетян Т.А., Доршакова Н.В., Никифорова Н.А., Храмова Т.А. Летальность при внебольничной пневмонии, не ассоциированной с COVID-19, в регионе Европейского севера России	144
Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Параметры артериальной ригидности при хронической обструктивной болезни легких после перенесенной новой коронавирусной инфекции	148
Кучер А.В., Приходько О.Б., Ходус С.В. Использование гематологических показателей интоксикации в качестве дополнительного компонента для оценки тяжести течения вирусных пневмоний	152

Муртузалиев М.М. Нейронная сеть прогнозирует последствия новой коронавирусной инфекции COVID-19	155
Dong Chencheng Long COVID-19 and the importance of early antiviral treatment	160
Shi Hanbing Diagnostic and therapeutic techniques of pulmonary nodules	163
Zhiping Liu Treatment of novel coronavirus infection from treatise on febrile diseases	164
Гориков И.Н. Формирование бронхолегочной патологии у новорожденных от матерей с обострением цитомегаловирусной инфекции в период беременности	169
Козлов В.К., Пичугина С.В., Гандуров С.Г., Лебедько О.А. Клинические особенности хронических бронхолегочных заболеваний у детей, протекающие с синдромом бронхиальной обструкции верхних и нижних дыхательных путей	175
Дорофиев Н.Н. Патология сосудов пуповины в развитии перинатальных осложнений при цитомегаловирусной инфекции	179
Гориков И.Н., Резник В.И., Нахамчен Л.Г., Сергеевич А.А. Этиологическая роль респираторных и персистирующих инфекций в развитии плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре беременности	183
Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Зенина И.П., Жарикова С.М., Резник В.И., Гасанова С.Н., Баталова Т.А., Калашников А.В. Ультразвуковая характеристика ликворных путей головного мозга у новорожденных от матерей с бронхиальной астмой легкой степени смешанной формы вне обострения в период гестации	187
Кижникова Е.В., Евсеева Г.П., Наговицына Е.Б., Ануреев С.В., Полубарцева В.В., Потапова Л.В. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких в зависимости от генетического полиморфизма синтаз оксида азота	192
Марковская А.И., Потапова Н.Л., Марковский А.В. Системная экскреция хемокинов у детей с острыми бронхитами	194
Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Резник В.И., Зенина И.П., Жарикова С.М., Гасанова С.Н., Баталова Т.А. Состояние гепатобилиарной системы у новорожденных от матерей с бронхиальной астмой легкой степени смешанной формы в стадии ремиссии в период беременности	197

Гориков И.Н., Нахамчен Л.Г., Зенина И.П., Жарикова С.М., Ба-лика И.В., Гасанова С.Н., Баталова Т.А. Нарушения функциональ-ного состояния сердца у новорожденных от матерей с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии в период беременности	201
Потапова Н.Л., Марковская А.И. Возможности ROC-анализа при тяжелой бронхиальной астме у детей	205
Приходько О.Б., Романцова Е.Б., Кострова И.В., Лучникова Т.А. Структура аллергических заболеваний в онтогенезе у детей, рожден-ных от матерей с бронхиальной астмой	207
Шевнина А.А., Приходько О.Б. Анализ выдыхаемого воздуха при проведении дифференциальной диагностики внебольничной пневмо-нии и туберкулеза легких	212
Баранников С.В., Саяпина И.Ю. Цитокиновый спектр маркеров воспаления на фоне стандартной терапии холодовой травмы и при использовании биополимерных конструкций	216
Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В. Вклад пандемии COVID-19 в эпидемиологию болезней органов дыхания на террито-рии Амурской области	221

А.Б. Пирогов, канд. мед. наук, **Д.Е. Наумов**, канд. мед. наук,
А.Г. Приходько, д-р мед. наук, **Ю.М. Перельман**, д-р мед. наук
*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРФЕРОНА ГАММА И ИНДУЦИРУЕМОГО ИНТЕРФЕРОНОМ- γ БЕЛКА 10 В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ РЕАКЦИИ БРОНХОВ НА ХОЛОДОВОЙ СТИМУЛ

Введение. Интерес к изучению роли цитокинов не Th2 типа в патогенезе гиперчувствительности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (БА) обусловлен значимостью в реализации бронхоспазма функциональной активности такого стимулятора провоспалительных сигнальных каскадов и поляризации иммунного ответа по Th1 типу, каким является интерферон гамма (IFN- γ). Участие IFN- γ в развитии и реализации холодовой гиперреактивности дыхательных путей при БА недостаточно исследовано.

Цель работы. Оценить содержание IFN- γ и индуцируемого интерфероном- γ белка 10 (CXCL10/IP-10) в респираторном тракте больных БА при острой провокации бронхов холодным воздухом.

Материал и методы исследования. Включённым в исследование пациентам ($n=37$) с диагнозом БА неаллергического фенотипа, легкой и среднетяжелой формы, неконтролируемого течения проводился сбор и анализ конденсата выдыхаемого воздуха до и после проведения стандартной 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ). Исследование проводилось под спирометрическим контролем (Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) с оценкой параметров кривой «поток-объем» форсированного выдоха: ОФВ_1 , $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$, МОС_{50} , МОС_{75} , СОС_{25-75} . Критерием постановки диагноза холодовой гиперреактивности дыхательных путей служило снижение (Δ , %) данных параметров в соответствии с существующими количественными критериями [1].

Сбор образцов конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) осуществляли с помощью аппарата ECoScreen II (VIASUS Healthcare GmbH, Германия). Исследование начиналось с орошения ротовой полости дистиллированной водой, затем в течение 20 минут осуществлялся сбор биологического материала при спокойном дыхании, носовое дыхание исключалось. По окончании собранный жидкий конденсат изымался из контейнера при помощи сте-

рильного одноразового шприца, далее его аликвотировали в полипропиленовые пробирки объёмом 1,5 мл, замораживали и хранили при температуре -80°C до момента анализа, не более 2 недель. Перед анализом проводили концентрирование образцов в 15 раз с помощью вакуумного концентратора Savant SpeedVac SPD120P2 (Thermo Fisher Scientific, США). В КВВ определяли концентрацию IFN- γ и IP-10 (CXCL10) (в фг/мл) методом мультиплексного анализа с использованием наборов LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD, США) согласно протоколу производителя.

Статистический анализ проводили на основе стандартных методов вариационной статистики. При нормальном типе распределения использовали непарный критерий t (Стьюдента), при распределении данных, отличном от нормального, применяли критерий Колмогорова-Смирнова и парный критерий Уилкоксона. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианы и квартилей ($Me[Q1; Q3]$). Для всех величин принимали во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования. По результатам пробы ИГХВ обследованные больные были распределены в группы с положительной реакцией дыхательных путей на холодовой стимул (1 группа, $n=11$) и отрицательной реакцией (2 группа, $n=26$): $\Delta\text{ОФВ}_1 = -16,5 \pm 2,3$ и $-1,5 \pm 0,85\%$, соответственно ($p < 0,0001$). Базовые параметры функции внешнего дыхания не имели межгрупповых значимых различий: ОФВ_1 $91,2 \pm 4,0$ и $98,9 \pm 2,6\%$ от должного; $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ $74,6 \pm 1,2$ и $75,6 \pm 1,5\%$; МОС_{25-75} $65,2 \pm 7,8$ и $75,2 \pm 5,3\%$, соответственно ($p > 0,05$). Перед пробой ИГХВ концентрация IFN- γ в КВВ составила $187,86(122,75; 657,52)$ и $183,85(128,27; 260,69)$ ($p > 0,05$), содержание IP-10 (CXCL10) $132,94(118,79; 174,3)$ и $174,3(104,53; 284,86)$ ($p > 0,05$), соответственно. В ответ на холодовую бронхопровокацию уровень IFN- γ в КВВ у больных 1 группы повышался более значимо, по сравнению с его уровнем у больных 2 группы, составляя $399,52(237,1; 753,23)$ и $237,99(57,63; 304,84)$, соответственно ($p < 0,05$). Концентрация IP-10 (CXCL10), хемоаттрактанта для Т-клеток, НК-клеток и дендритных клеток, способного активировать продукцию своего индуктора IFN- γ , рекрутировать и потенцировать Th1 иммунный ответ [2], после пробы ИГХВ также была более высокой у больных 1 группы, относительно 2 группы, составляя $201,12(199,4; 398,81)$ и $167,33(132,94; 212,77)$, соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, увеличение содержания IFN- γ и IP-10 (CXCL10) в дыхательных путях больных БА после острой бронхопровокации холодным воздухом свидетельствует об активации иммуностимулирующей функции IFN- γ и усилении секреции обладающего провоспалительными свойствами CXCL10/IP-10, что может служить аргументом в пользу участия инициированного интерфероном гамма Th1 иммунного ответа в регуляции холодовой гиперреактивности дыхательных путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
2. Gotsch F., Romero R., Friel L., Kusanovic J.P., Espinoza J., Erez O., Than N.G., Mittal P., Edwin S., Yoon B.H., Kim C.J., Mazaki-Tovi S., Chaiworapongsa T., Hassan S.S. CXCL10/IP-10: a missing link between inflammation and anti-angiogenesis in preeclampsia? J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2007. Vol. 20, №11. P. 777-792. doi: 10.1080/14767050701483298.

А.Г. Приходько, д-р мед. наук, **А.Б. Пирогов**, канд. мед. наук,
Д.Е. Наумов, канд. мед. наук, **Ю.М. Перельман**, д-р мед. наук
*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

АКТИВНОСТЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 9 У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ОТВЕТ НА БРОНХОПРОВОКАЦИЮ ХОЛОДНЫМ ВОЗДУХОМ

Введение. Роль регулирующих морфогенез и резорбцию тканей матриксных металлопротеиназ [1] в развитии воспаления и ремоделирования дыхательных путей, часто рассматриваемая среди патогенетических факторов хронической обструктивной болезни легких [2], для перестройки гистоархитектоники бронхиального дерева у больных бронхиальной астмой (БА) и холодовой гиперреактивностью дыхательных путей не исследована. В связи с высокой частотой встречаемости у таких пациентов смешанного гранулоцитарного паттерна воспаления бронхов и активацией пула нейтрофилов [3], наиболее актуальным представляется изучение активности мат-

риксной металлопротеиназы 9 (ММР9), сопряженной с рекрутированием и мобилизацией нейтрофилов, процессингом и экспрессией в дыхательных путях провоспалительных цитокинов [4].

Цель работы. Оценить активность ММР9 в дыхательных путях больных БА в ответ на действие холодного воздуха.

Материал и методы исследования. Проводился сбор и анализ конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) 37 больным БА, перед и после стандартной 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ). В КВВ исследовали концентрацию ММР9 и специфического ингибитора металлопротеиназ TIMP1 (фг/мл) методом мультиплексного анализа с использованием наборов LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD, США).

Статистический анализ проводили на основе стандартных методов вариационной статистики. При нормальном типе распределения использовали непарный критерий t (Стьюдента), при распределении данных, отличном от нормального, применяли критерий Колмогорова-Смирнова и парный критерий Уилкоксона. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианы и квартилей ($Me[Q1; Q3]$). Для всех величин принимали во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования. В 1 группу ($n=11$) вошли лица с бронхоспазмом на пробу ИГХВ, во 2 группу ($n=26$) – пациенты, не имевшие реакции дыхательных путей на пробу ИГХВ ($\Delta\text{ОФВ}_1 = -16,5 \pm 2,3$ и $-1,5 \pm 0,9\%$, соответственно, $p < 0,0001$). Исходный ОФВ_1 составил в среднем $91,2 \pm 4,0$ и $98,9 \pm 2,6\%$ от должного; $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ $74,6 \pm 1,2$ и $75,6 \pm 1,5\%$ ($p > 0,05$), в 1 и 2 группах, соответственно. Концентрация ММР9 в 1 группе после проведения пробы ИГХВ была более высокой по сравнению с концентрацией фермента во 2 группе: $1114,7[606,3; 2431,1]$ и $495,4 [92,0; 738,7]$, соответственно ($p < 0,05$). Содержание TIMP1, ингибирующего активность ММР9 в тканях дыхательных путей в ответ на пробу ИГХВ, в 1 и 2 группах составляло $3961 [991; 8544]$ и $1840 [709; 4762]$, соответственно ($p > 0,05$). Несмотря на отсутствие отличий в содержании TIMP1, повышение деструктивной активности ММР9 у больных с ХГДП после пробы ИГХВ свидетельствует о нарушении баланса в системе протеолиз-антипротеолиз и перспективе развития более выраженного ремоделирования бронхов.

Таким образом, увеличение концентрации ММР9 в дыхательных путях больных БА с холодowym бронхоспазмом указывает на активацию фермента и стимуляцию гидролиза коллагена в интерстициальном матриксе бронхов. Несмотря на отсутствие отличий в содержании TIMP1 при различном типе реакции бронхов на холодовой стимул, повышение деструктивной активности ММР9 у пациентов с холодной гиперреактивностью дыхательных путей свидетельствовало о нарушении баланса в системе протеолиз-антипротеолиз и о перспективе развития более выраженного ремоделирования бронхов, чем у больных без холодной гиперреактивности дыхательных путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. XVIII, №2. С. 86-89.
2. Невзорова В.А., Тилик Т.В., Гилицанов Е.А., Вахрушева С.Е., Панченко Е.А., Кудрявцева В.А., Лукьянов П.А. Содержание свободной металлопротеиназы ММР9 и комплекса ММР9/TIMP1 в сыворотке крови при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца // Пульмонология. 2011. Т. 21, №2. С. 75-80.
3. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Афанасьева Е.Ю., Шелудько Е.Г., Горчакова Я.Г., Чжоу С., Ли Ц., Перельман Ю.М. Обострение астмы и нейтрофильный сегмент воспаления бронхов у пациентов с холодной гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т. 20, №2. С. 71-78.
4. Gao H., Ying S., Dai Y. Pathological roles of neutrophil-mediated inflammation in asthma and its potential for therapy as a target // J. Immunol. Res. 2017. Vol. 2017: 3743048. doi: 10.1155/2017/3743048.

А.Г. Приходько, д-р мед. наук, **А.Б. Пирогов**, канд. мед. наук,
Д.Е. Наумов, канд. мед. наук, **Ю.М. Перельман**, д-р мед. наук
*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ IL-12 И IL-13 В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ РЕАКЦИИ БРОНХОВ НА ГИПЕРОСМОЛЯРНЫЙ СТИМУЛ

Введение. В контексте вопроса об экспрессии при бронхиальной астме (БА) цитокинов не Th2 типа и IFN- γ , поляризирующего иммунный ответ по Th1 типу, повышающего дифференцировку CD4+Th0 в CD4+Th1, представляет интерес баланс между функциями продуцируемого антигенпрезентирующими клетками IL-12, активатора Th1, индуктора транскрипции гена IFN- γ , координатора Th1 иммунных реакций и синтезируемого Th2-лимфоцитами IL-13 – ключевого медиатора аллергического воспаления и ингибитора экспрессии IFN- γ . В отличие от доказанной центральной роли в иммунном ответе астматиков IL-13 [1], причастность к патогенезу астмы IL-12 (субъединицы IL-12p40) малоизучена [2]. Сведения о взаимодействии данных интерлейкинов в регуляции гиперреактивности дыхательных путей больных БА под влиянием экзогенных осмотических стимулов отсутствуют.

Цель работы. Исследовать содержание IL-12 и IL-13 в дыхательных путях больных БА в ответ на действие гиперосмолярного стимула.

Материал и методы исследования. В исследование были включены больные (n=38) с диагнозом неаллергической БА, среднетяжелого и легкого течения. Всем больным осуществлялся сбор и анализ конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) до и после проведения стандартной 3-минутной ультразвуковой ингаляции гипертоническим раствором поваренной соли (4,5% раствор NaCl) (ИГР) [3]. Реакцию дыхательных путей в ответ на бронхопровокацию ИГР изучали посредством спирометрии на аппарате Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария). Сбор образцов КВВ выполняли с помощью аппарата ECoScreen 2 (Erich Jaeger, Германия) [3], измерение концентрации IL-12 и IL-13 (в пг/мл) в КВВ проводили методом мультиплексного анализа с использованием наборов LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD, США) согласно протоколу производителя. Статистический анализ проводили на основе стандартных методов вариационной ста-

тики [4]. Для всех величин принимали во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования. Распределение больных в группы проводили по результатам пробы ИГР: 1 группа ($n=19$) – лица с гиперреактивностью бронхов на гиперосмолярный стимул, 2 группа ($n=19$) – больные с отсутствием реакции на пробу ИГР ($\Delta\text{ОФВ}_1$ $-19,8\pm 1,9$ и $-1,43\pm 0,72\%$, соответственно, $p<0,001$). Исходный ОФВ_1 составил $91,4\pm 2,9$ и $95,6\pm 2,8\%$, соответственно ($p>0,05$). В КВВ у больных 1 группы после пробы наблюдалось более значимое снижение уровней IL-12 (с $3,02(2,86; 3,4)$ до $2,08(2,0; 2,3)$ пг/мл, $p<0,0001$) и IL-13 (с $2,1\pm 0,30$ до $1,34\pm 0,20$ пг/мл, $p<0,01$), относительно больных 2 группы: с $2,95(2,83; 3,13)$ до $2,22(2,05; 2,68)$ пг/мл ($p<0,05$) и с $1,6\pm 0,32$ до $1,47\pm 0,23$ пг/мл, соответственно ($p>0,05$). Найдена тесная связь между концентрациями IL-12 и IL-13 в КВВ после провокации ИГР ($R_s=0,9$; $p<0,0001$). У больных 1 группы реакция бронхов на ИГР ($\Delta\text{ОФВ}_1$) коррелировала с концентрацией IL-12 в КВВ до и после бронхопровокации ($R_s=0,40$, $p<0,05$; $R_s=0,53$, $p<0,01$).

Таким образом, изменения IL-12 и IL-13 в бронхах больных БА с реакцией на бронхопровокационную пробу с ингаляцией гипертонического раствора свидетельствуют о сопоставимости Th2 и Th1 иммунных ответов и существенной функциональной активности Th1 цитокинов – интерлейкинов из семейства IL-12 – в регуляции гиперреактивности дыхательных путей к гиперосмолярному стимулу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Иванов В.А. Рецепторы к интерлейкину-4 и -13: строение, функция и генетический полиморфизм // Пульмонология. 2010. Т. 20, №3. С. 113–119.
2. Hamza T., Barnett J.B., Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications // Int. J. Mol. Sci. 2010. Vol. 11, №3. P. 789–806.
3. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с.
4. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.

А.Б. Пирогов, канд. мед. наук, **А.Г. Приходько**, д-р мед. наук
*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

МАКРОФАГИ, НЕЙТРОФИЛЫ И МИЕЛОПЕРОКСИДАЗА БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ К ГИПЕРОСМОЛЯРНОМУ СТИМУЛУ

Введение. С провоспалительной функцией нейтрофилов и макрофагов связана активность миелопероксидазы (МПО) – ключевого фермента оксидативного/галогенирующего стресса, локализованного в азурофильных гранулах цитоплазмы [1]. В популяции макрофагов – индукторов иммунного ответа при бронхиальной астме (БА) традиционно рассматривается альтернативный классическому M2 путь активации и M2 фенотип клеток, что не противоречит представлению о роли M1 макрофагального пула, вовлеченного в обострение аллергического воспаления и ассоциированного с экспрессией Th1 и Th17 цитокинов на фоне мобилизации в бронхи астматиков нейтрофилов и Th17 [2]. Взаимоотношения между поли- и мононуклеарными фагоцитами, обладающими пероксидазной активностью и координирующими окислительное повреждение, воспаление и реакцию бронхов при воздействии экзогенных осмотических стимулов, не изучены.

Цель работы. Оценить содержание нейтрофилов и макрофагов во взаимосвязи с уровнем миелопероксидазы в бронхах больных БА с гиперреактивностью дыхательных путей к гиперосмолярному стимулу.

Материал и методы исследования. В исследовании приняли участие больные БА, легкой и средней степени тяжести и разными типами реакции дыхательных путей на стандартную бронхопровокационную пробу ультразвуковой ингаляции гипертонического (4,5%) раствора NaCl (ИГР) [3]. В основную группу вошли больные БА (n=15) с гиперреактивностью дыхательных путей на пробу ИГР ($\Delta\text{ОФВ}_1 = -19,8 \pm 1,9\%$), группу сравнения составили 20 больных БА без гиперреактивности на гиперосмолярный триггер ($\Delta\text{ОФВ}_1 = -1,43 \pm 0,72\%$, $p < 0,001$). У больных изучали базовую функцию внешнего дыхания методом спирометрии (Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария), уровень контроля над БА по Asthma Control Test (АСТ, баллы), осуществляли сбор и исследование индуцированной мокроты (ИМ). Цитологические мазки мокроты окрашивали по Романовскому-Гимзе и изучали в световом микроскопе, подсчитанное количество клеток выражали в про-

центах. Цитохимическое исследование активности MGO в макрофагах и нейтрофилах проводили по методу Грэхема-Кнолля с докраской мазков после обработки бензидином и перекисью водорода водным раствором азура-2. Изображения микропрепаратов переводили в цифровую форму посредством аналоговой видеокамеры ДСМ 510 и системы захвата изображения. На основании данных, полученных с помощью программы для микроденсиметрии, по оптической плотности фермента в фагоцитах рассчитывали средний цитохимический коэффициент (СЦК) МПО (в пикселях). Статистический анализ проводили на основе стандартных методов вариационной статистики [4]. Для всех величин принимали во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования. Базовые значения параметров функция внешнего дыхания в основной и группе сравнения составили ОФВ₁ 89,5±2,8 и 93,7±2,3% долж. ($p>0,05$), ОФВ₁/ЖЕЛ 71,0±1,5 и 73,3±1,0% ($p>0,05$), СОС₂₅₋₇₅ 58,1±3,6 и 71,1±3,6% долж. ($p=0,017$), соответственно. В обеих группах регистрировался низкий контроль над астмой (АСТ) 13,5±0,5 и 14,0±0,4 баллов ($p>0,05$) и значимый прирост показателя ОФВ₁ после ингаляции сальбутамола (400 мкг) 14,9±2,2 и 15,6±2,3% ($p>0,05$), соответственно. Если количество нейтрофилов в ИМ в группах не имело значимых различий 36(22; 53) и 20,4(16,6; 38,5)% ($p>0,05$), то число макрофагов в основной группе было более низким по отношению к группе сравнения 40(15,95; 50,75) и 50(42,5; 63,6)% ($p=0,039$), а показатель среднего цитохимического коэффициента МПО фагоцитов – более высоким 141,4±9,7 и 98,8±12,3 (пиксель) ($p=0,013$), соответственно. В обеих группах число макрофагов тесно коррелировало с количеством нейтрофилов мокроты ($R_s=-0,67$; $p=0,006$ и $R_s=-0,69$; $p=0,004$), однако только у больных с гиперреактивностью бронхов на ингаляции гипертонического раствора снижение содержания макрофагов в мокроте сопровождалось значимым увеличением активности МРО ($R_s=-0,79$ $p=0,007$).

Таким образом, наблюдавшееся у больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей к гиперосмолярному стимулу более низкое содержание макрофагов в бронхах могло быть обусловлено усилением секреторной функции клеток, лабильностью мембран лизосом с нарушением структурной организации и целостности цитоплазмы, экзоцитозом регуляторных и эффекторных продуктов лизосомных гранул во внеклеточное пространство. Учитывая то обстоятельство, что синтез пероксидазы в макрофагах протекает не так интенсивно, как в нейтрофилах, можно, тем не менее, предположить, что высокий уровень активности миелопероксидазы, сопряженный с развитием бронхоспазма, зависел не только от дегрануляции

нейтрофилов, содержание которых достоверно не отличалось от содержания нейтрофилов в бронхах с отсутствием реакции на ИГР, но в значительной степени – от пероксидазной функции секретирующих макрофагов. Не исключено, что повышение уровня МПО у больных с гиперреактивностью дыхательных путей на гиперосмолярный стимул было связано с М1 поляризацией макрофагов, находя клиническое выражение в снижении функции внешнего дыхания на уровне мелких бронхов и неконтролируемом течении болезни, свидетельствующим о потребности в коррекции терапии больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соколов А.В., Костевич В.А., Горбунов Н.П., Григорьева Д.В., Горудко И.В., Васильев В.Б., Панасенко О.М. Связь между активной миелопероксидазой и хлорированным церулоплазмином в плазме крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Медицинская иммунология. 2018. Т. 20, №5. С. 699–710.
2. Никонова А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Характеристика и роль различных популяций макрофагов в патогенезе острых и хронических заболеваний легких // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, №6. С. 657–672.
3. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с.
4. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.

УДК 616.234:616.24:616.12:616.13

А.А. Бакина, канд. мед. наук, **В.И. Павленко**, д-р мед. наук
Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

ПУЛЬМО-КАРДИО-РЕНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: ФОКУС НА ПРОГНОЗ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – хроническая патология, оказывающая мультисистемное влияние на организм человека. Взгляды современных исследователей обращены к особенностям формиро-

вания и проявления коморбидных эффектов при ХОБЛ [3], а так же вопросам прогнозирования исходов с целью улучшения качества жизни и увеличения ее длительности у пациентов с данным заболеванием [7]. К наиболее распространенной группе коморбидных состояний у лиц с ХОБЛ относятся сердечно-сосудистые патологии [1], при этом важнейшим фактором, обуславливающим высокий кардиоваскулярный риск, является повышение жесткости артериальной стенки, которая имеет тенденцию к неуклонному росту с течением времени у лиц с бронхиальной обструкцией [6].

В проспективном исследовании L. Agoston-Coldea и др. (2018) скорость пульсовой волны (СПВ) показана ценным предиктором возникновения основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (так называемых MACE - major adverse cardiac events), включающих в себя сердечную недостаточность, ишемические сердечно-сосудистые катастрофы, сердечную смерть [4]. Все чаще исследователи акцентируют внимание на важности оценки почечной функции при ХОБЛ и изучения феномена пульмо-рено-кардиального континуума, способного в существенной мере утяжелять состояние больного и ухудшать прогноз [10]. Важность оценки сосудистой жесткости определяется возможностью практического применения полученных данных в терапии пациентов с ХОБЛ – потенциально повышенная артериальная ригидность поддается коррекции [5], а число работ, посвященных рено-кардиальным взаимодействиям при ХОБЛ, ограничено, что и определяет значимость продолжения исследований в данной области.

Цель работы: разработать модель выявления группы пациентов с ХОБЛ, имеющих повышенный риск развития избыточной артериальной ригидности, с учетом показателей почечной функции и маркеров системного воспаления.

Материалы и методы. В исследование включили 96 лиц с ХОБЛ I-III степеней ограничения скорости воздушного потока в стадии обострения. За предшествующий год пациенты с частыми обострениями перенесли 1[1,2] обострения, а с редкими – 0[0;1]. Большую долю участников составили мужчины (92,7%, n=89), курильщиками табакосодержащих изделий являлись 90,6% (n=87) обследованных. От каждого участника было получено информированное согласие пациента на участие в исследовании в письменном виде. План обследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России и соответствует положениям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта».

Общеклиническое обследование участников включало сбор жалоб, оценку анамнестических данных и физикальный осмотр. В анамнезе учитывалось число обострений, перенесенных пациентом в течение года до момента включения в исследование (ЧО), характер данных обострений, нуждаемость в госпитализации по их поводу, а так же выраженность клинической симптоматики по вопросам mMRC и CAT.

Лабораторные методики наряду со стандартными включили в себя оценку таких показателей, как цистатин С (ЦисС), креатинин, бета-2-микроглобулин (β -2-МГ) сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), альбуминурия в центрифугированных образцах суточной мочи (АУ), маркеры системного воспаления: фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), интерлейкины (IL) 6 и 8. Дополнительное изучение данных показателей связано с имеющимися данными о непосредственной роли воспалительных маркеров и почечной дисфункции в патогенезе формирования избыточной жесткости артериальной стенки и развитии сердечно-сосудистых катастроф [2, 8, 9].

Инструментальные обследования проведены в рамках стандартов и клинических рекомендаций при ХОБЛ. Исследование жесткости артериальной стенки проводилось с использованием сфигмографа в верифицирующем режиме для регистрации СПВ (за повышенное принимали значение показателя $>10,0$ м/с) и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛИ) (за повышенное принимали значение показателя $>9,0$ м/с).

Статистическая обработка полученного материала производилась с применением программного пакета STATISTICA 10.

Результаты и обсуждение: в ходе исследования выявлено, что значения СПВ превышали норму у 31% ($n=30$) участников, а значения СЛИ - у 41% ($n=39$). Интересно, что значения СПВ и СЛИ были существенно выше ($p=0,0001$) у обследуемых с высоким риском обострений ($9,7[8,2;10,2]$ м/с и $9,5[8,0;9,8]$ м/с соответственно) в сравнении с лицами с низким риском обострений ХОБЛ, у которых значение СПВ составило $7,1[6,5;8,3]$ м/с, а СЛИ – $7,1[6,6;8,0]$ м/с. Корреляционный анализ показал наличие связей между СПВ и ЧО ($R_s=0,45$, $p=0,0001$), IL-6 ($R_s=0,32$, $p=0,007$), IL-8 ($R_s=0,31$, $p=0,009$), креатинином сыворотки крови ($R_s=0,47$, $p=0,0004$). СЛИ был связан со значениями теста CAT ($R_s=0,46$, $p=0,0001$), уровнями IL-6 ($R_s=0,33$, $p=0,006$), TNF- α ($R_s=0,44$, $p=0,0001$), β -2-МГ ($R_s=0,36$, $p=0,003$).

На основании обнаруженных особенностей и закономерностей с учётом клинико-лабораторных маркёров ХОБЛ и показателей почечной функции,

показавших наиболее сильные связи с параметрами артериальной ригидности, в ходе дискриминантного анализа сформированы классифицирующие функции, позволяющие прогнозировать принадлежность больного ХОБЛ к группе пациентов, имеющих повышенный риск развития избыточной артериальной ригидности. Полученные уравнения могут иметь дополнительное значение в клинической практике и позволить своевременно отнести пациента в группу риска по формированию повышенной артериальной ригидности и начать применение превентивных мер.

Исследователь или специалист практического звена здравоохранения последовательно решает два классифицирующих уравнения и производит сравнение полученных значений Y_1 и Y_2 . Принадлежность пациента к той или иной группе определяется максимальным значением классифицирующей функции.

В ходе исследования получены следующие уравнения:

Уравнение, характеризующее пациентов с ХОБЛ с повышенным риском формирования избыточной артериальной ригидности:

$$Y_1 = (\text{САТ, балл} \times 0,148) - (70,605 \times \text{ЧО}) + (0,745 \times \text{mMRC, балл}) - (0,059 \times \text{СКФ-ЦисС, мл/мин./1,73 м}^2) + (3,698 \times \beta\text{-2-МГ сыворотки крови, мг/мл}) + (0,682 \times \text{АУ, мг/сутки}) + (40,366 \times \text{TNF-}\alpha, \text{ пг/мл}) - 193,675.$$

Уравнение, характеризующее больных ХОБЛ, не имеющих повышенного риска формирования избыточной артериальной ригидности:

$$Y_2 = (1,196 \times \text{mMRC, балл}) - (\text{САТ, балл} \times 0,018) - (66,806 \times \text{ЧО}) + (0,066 \times \text{СКФ-ЦисС, мл/мин./1,73 м}^2) + (3,023 \times \beta\text{-2-МГ сыворотки крови, мг/мл}) + (0,515 \times \text{АУ, мг/сутки}) + (38,136 \times \text{TNF-}\alpha, \text{ пг/мл}) - 174,857.$$

Таким образом, системные эффекты, широкий коморбидный фон при ХОБЛ способствуют формированию избыточной жесткости сосудистой стенки, которая, в свою очередь, служит предиктором развития сердечно-сосудистых катастроф. Выявленные нами закономерности позволяют расширить взгляды на вопросы коморбидности, а сформированные в нашей работе классифицирующие функции могут быть использованы как в исследовательской деятельности, так и иметь дополнительное прогностическое значение в работе специалистов практического здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием данных регионального электронного регистра больных / К.Н. Бек-

кер, В.Ю. Мишланов, Е.П. Кошурникова, А.В. Каткова // Уральский медицинский журнал. 2019. №4(172). С. 75-81. DOI: 10.25694/URMJ.2019.04.19. EDN: IWVJSV.

2. Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Ассоциация артериальной ригидности с маркерами дисфункции сосудистого эндотелия и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. №67. С. 31-36.

3. Щегорцова Ю.Ю., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Состояние костной системы у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от категории риска обострений // Уральский медицинский журнал. 2020. №4 (187). С. 160-164. DOI: 10.25694/URMJ.2020.04.27. EDN: LHDTBF.

4. Agoston-Coldea L, Lupu S, Mocan T. Pulmonary Artery Stiffness by Cardiac Magnetic Resonance Imaging Predicts Major Adverse Cardiovascular Events in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Sci Rep. 2018. №8(1). P. 14447. DOI: 10.1038/s41598-018-32784-6.

5. Aldabayan YS, Ridsdale HA, Alrajeh AM, Aldhahir AM, Lemson A, Alqahtani JS, Brown JS, Hurst JR. Pulmonary rehabilitation, physical activity and aortic stiffness in COPD // Respir Res. 2019. №20(1). P.166. DOI: 10.1186/s12931-019-1135-6.

6. Arterial stiffness increases over time in relation to lung diffusion capacity: a longitudinal observation study in COPD / M. Roeder, N.A. Sievi, D. Kohlbrenner et al. // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020. №15. P. 177-187. DOI: 10.2147/COPD.S234882.

7. Clinical characteristics and outcomes of patients with heart failure with reduced ejection fraction and chronic obstructive pulmonary disease: insights from PARADIGM-HF / S. Ehteshami-Afshar, L. Mooney, P. Dewan et al. // J Am Heart Assoc. 2021. №10(4). P.e019238. DOI: 10.1161/JAHA.120.019238.

8. Evaluation of arterial stiffness in nondiabetic chronic kidney disease patients / B. Mastanvalli, K.P. Kumar, D. Madhav et al. // Saudi J Kidney Dis Transpl. 2017. №28(1). P. 61-67. DOI: 10.4103/1319-2442.198136.

9. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals / F. Tanaka, R. Komi, S. Makita et al. // J Hypertens. 2016. №34(3). P. 506-512. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000809.

10. Shayo, F.K. Albuminuria in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study in an African patient cohort / F.K. Shayo, J. Lutale // BMC Pulm Med. 2018. №18. P. 125. DOI: 10.1186/s12890-018-0694-5.

Е.В. Магальяс¹, канд. мед. наук, **И.Г. Меньшикова¹**, д-р мед. наук,
И.В. Скляр¹, канд., мед. наук, **Н.В. Лоскутова¹**, канд. мед. наук,
Е.С. Скрипкина², врач-кардиолог

¹Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск,

²ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница», г. Благовещенск

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА АРНИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Введение. Хроническое легочное сердце (ХЛС) является одной из важных проблем современной медицины, что обусловлено возрастанием частоты развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [2,4]. При этом прогноз жизни данных пациентов становится неблагоприятным при стабилизации легочной гипертензии (ЛГ) и развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Две трети больных ХОБЛ умирают в течение 5 лет после появления декомпенсации кровообращения [2, 3, 4].

Эпидемиологические исследования последних лет показали, что несмотря на широкое внедрение во врачебную практику эффективных средств лечения ХСН, смертность больных остаётся по-прежнему высокой [5]. С 2017 г. на российском рынке появился новый препарат АРНИ (надмолекулярный комплекс сакубитрил/валсартан) – первый представитель нового класса препаратов для лечения ХСН, который доказал свое преимущество в лечении данной патологии [1, 7, 8]. Действие этого препарата связано с одновременным подавлением активности неприлизина сакубитрилатом и блокадой рецепторов ангиотензина II валсартаном [6, 7].

Целью работы являлось изучение эффективности препарата АРНИ (валсартан+сакубитрил, Юперо, «Новартис», Швейцария) у больных ХОБЛ в сочетании ХСН со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Материалы и методы исследования. Обследовано 18 пациентов ХОБЛ с ХСН, пролеченных в отделении плановой кардиологии Амурской областной клинической больницы, из них 10 мужчин (55,6%) и 8 женщин (44,4%). Средний возраст обследованных лиц составил $65,7 \pm 2,3$ лет. Длительность ХОБЛ составила $17,5 \pm 3,2$ лет. Анамнез курения $21,9 \pm 2,7$ пачка/лет. Артериальная гипертензия зарегистрирована у 12 больных (66,7%), фибрилляция предсердий - у 10 больных (55,6%), сахарный диабет - у 5 больных (27,8%).

У всех обследованных была диагностирована легочная гипертензия 1 степени, ХСН II Б стадии, функциональный класс (ФК) III. Всем пациентам на фоне комплексной терапии назначался «Юперо», стартовая доза - 50 мг 2 раза в день, с последующим титрованием дозы до оптимальной (200 мг 2 раза в день).

Группа сравнения состояла из 20 больных ХОБЛ и была сопоставима по полу, возрасту, степени ЛГ, стадии ХСН и ФК, ФВ ЛЖ. Данные пациенты в комплексном лечении получали вместо АРНИ ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – периндоприл 5-10 мг/сут.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование (клинический, биохимический анализы крови, КТ, ЭКГ, исследование функции внешнего дыхания). ЭХОДКГ осуществлялась согласно стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом на аппарате XD-11 ХЕ «PHILIPS» (США). Уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуритического пептида (NT-proBNP) определяли в плазме крови с использованием набора реактивов «Вектор Бест» (Россия), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD. Проводился тест шестиминутной ходьбы (ТШХ). Обследовали пациентов при поступлении в стационар и через 3 месяца после лечения, наблюдение осуществляли в течение 6 месяцев.

Результаты исследования. В результате лечения АРНИ у больных достоверно повысилась ФВ ЛЖ с $41,2 \pm 1,8$ до $47,5 \pm 2,0\%$ ($p < 0,05$). Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) снизилось с $41,7 \pm 3,2$ до $32,0 \pm 2,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). ФАС ПЖ (фракция изменения площади правого желудочка) увеличилась с $20,5 \pm 1,9$ до $29,8 \pm 2,1\%$ ($p < 0,01$). ТШХ повысился с $218,5 \pm 20,2$ м до $338,7 \pm 14,5$ м ($p < 0,05$). СКФ возросла с $49,8 \pm 3,1$ мл/мин/1,73м² до $62,6 \pm 3,3$ мл/мин/1,73м² ($p < 0,05$). NT-proBNP снизился с $2556,8 \pm 530,4$ пг/мл до $685,4 \pm 168,5$ пг/мл ($p < 0,01$). В группе сравнения достоверно улучшились показатели только ТШХ и NT-proBNP.

Через 6 месяцев наблюдения в группе больных, получавших АРНИ, повторная госпитализация была отмечена у 2 пациентов (11%), в группе сравнения – у 4 пациентов (20%).

Выводы. Включение в комплексную терапию пациентов ХОБЛ, осложненной ХСН, в сочетании с коморбидной патологией, сопровождающейся ХСН, препарата АРНИ способствовало достоверному увеличению ФВ ЛЖ, ФАС ПЖ, снижению СДЛА и уровня NT-proBNP, повышению показателей теста шестиминутной ходьбы, скорости клубочковой фильтрации, что сни-

зило риск повторных госпитализаций и замедлило прогрессирование заболевания. АРНИ в сравнении с препаратами иАПФ показал лучшие результаты лечения пациентов с ХСНнФВ, так как действующие компоненты (сакубитрил и валсартан) усиливают эффективность терапии. Препарат АРНИ является эффективным в лечении ХСН в сочетании с ХОБЛ, так как не вызывает усиление или появление кашля, который нередко наблюдается при приеме иАПФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Опыт применения первого представителя класса АРНИ (ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор) сакубитрил/валсартан у пациентов с кардиопульмональной патологией / О.А. Калимулин, И.В.Рудченко, А.В. Кольцов и др. // Известия Российской военно-медицинской академии. 2019. №1(38). С.27-29.
2. Клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких». Российское респираторное общество, 2021. 91 с.
3. Клинические рекомендации «Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия». Российский кардиологическое общество, 2020. 173 с.
4. Меньшикова И.Г., Скляр И.В., Квасникова Ю.В., Магальяс Е.В. Современные аспекты клиники, диагностики хронического легочного сердца. Благовещенск: АГМА, 2018. 85 с.
5. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал, 2023. № 28(1). С.5168. doi:10.15829/1560-4071-2023.
6. Цыганкова О.В., Веретюк В.В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы // Российский кардиологический жур. 2021. №26(4):4436. doi:10.15829/1560-4071-2023-4416.
7. The effects of sacubitril/valsartan on coronary outcomes in PARADIGM-HF / U.M. Mogensen, L. Kober, S.L. Kristensen et al. // Am. Heart J. 2017. Vol. 188. P. 35–41.
8. The combination of valsartans and sacubitril in the treatment of hypertension and heart failure – an update // P.M. Nielsen, D. Grimm, M.Weiland et al // Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018. Vol.122. P. 9-18. doi:10.1111/bcpt.12912.

И.Г. Меньшикова¹, д-р мед. наук, **Е.В. Магальяс¹**, канд. мед. наук,
И.В. Скляр¹, канд., мед. наук, **М.П. Гулевич²**, канд. мед. наук,
Т.В. Филатова², врач-кардиолог, **Т.С. Орлова³**, врач-пульмонолог

¹Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

²ГАУЗ АО «Городская поликлиника №4», г. Благовещенск

³ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница»

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Введение. Новая коронавирусная инфекция – COVID-19 явилась самой смертоносной пандемией нового тысячелетия. При этом особое внимание вызывает влияние пандемии на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [1, 2, 3]. По данным регистров АКТИВ и ТАРГЕТ – ВИП, состояние здоровья лиц, перенесших COVID-19, представляет серьезную проблему [1, 3]. Установлено, что для данных пациентов характерны частая повторная обращаемость за медицинской помощью, повторные госпитализации, возникновение новых заболеваний и высокая летальность в постковидном периоде [1, 2, 4]. Сердечно-сосудистые осложнения острого периода COVID-19 в настоящее время хорошо изучены. Однако осложнения и исходы при длительном наблюдении (12 мес. и более) требует дальнейшего изучения [1, 3, 5].

Целью работы является изучение особенностей течения постковидного синдрома через 3, 6, 12 мес. после госпитального лечения пациентов с COVID-19.

Материалы и методы исследования. Обследовано 139 пациентов, перенёсших COVID-19. Изучалась динамика состояний спустя 3, 6 и 12 месяцев после болезни. Средний возраст пациентов составил $53,1 \pm 5,5$ лет. Из них мужчин 62 человека (44,6%), женщин 77 человек (55,4%). Лица старше 60 лет составили 85 человек (61,1%), моложе 60 лет – 54 человека (38,9%). Исследование проводилось в поликлинике №4 и в ковидном госпитале г. Благовещенска. Осуществлялся анализ амбулаторных карт и выписка из историй болезни, а также опрос пациентов по телефону. Учитывались степень тяжести, процент поражения лёгких по данным компьютерной томографии, нахождение в отделении интенсивной терапии, определена коморбидная патология пациентов с COVID-19. Были выявлены заболевания, возникшие после острого периода COVID-19, а также сохраняющиеся симптомы в

постковидном периоде с начала болезни. Установлены причины повторных обращений к врачу и летальных исходов.

Результаты исследования. В результате обследования выявлено, что многие пациенты продолжали предъявлять жалобы на сохранение клинических симптомов в постковидном периоде (рис. 1). Через 3 мес. сохранялся хотя бы 1 симптом среди всех обследованных. Самыми частыми из них были слабость и одышка, боли в грудной клетке и кашель. Через 12 мес. слабость регистрировалась у 14,2%, одышка-11,2%, боли в груди-7,1%, кашель – 4,9%.

Наиболее частыми заболеваниями до ковида у пациентов являлись: артериальная гипертензия (АГ) – 44,6%; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 28,7%; ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 27,3%; ожирение – 20,1%; острый инфаркт миокарда (ОИМ) – 15,8%; фибрилляция предсердий (ФП) – 5,8%; сахарный диабет (СД) и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – 4,3%; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 3,6%; бронхиальная астма (БА) – 2,1%.

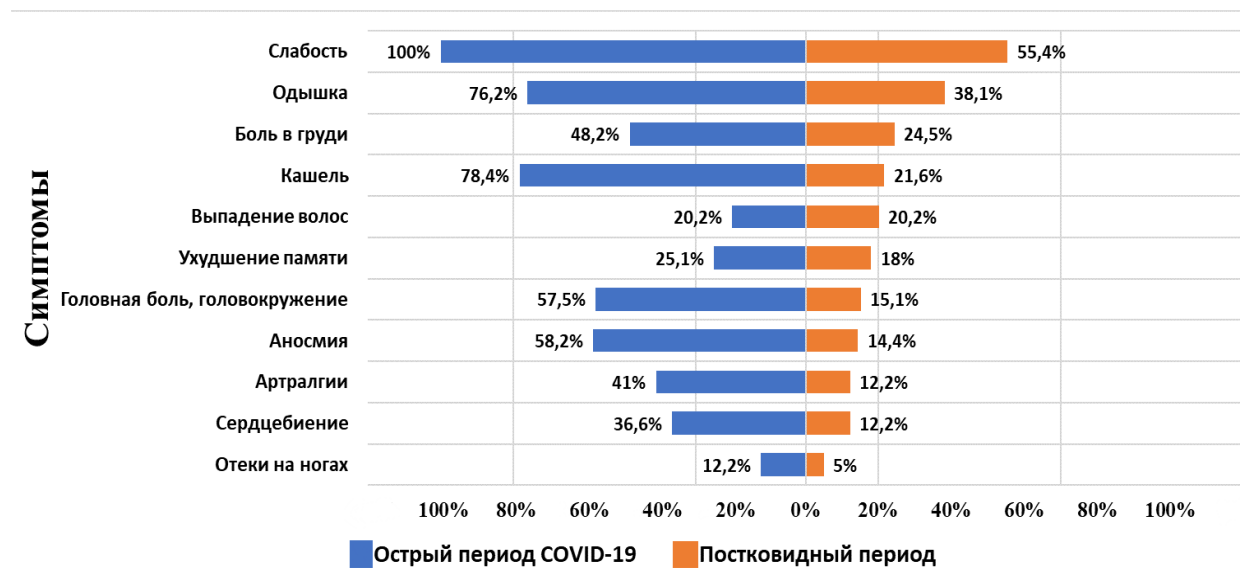


Рис. 1. Клинические симптомы в остром и постковидном периодах (%)

Почти каждый четвёртый пациент обращался за внеплановой медицинской помощью спустя 3 мес. После госпитализации – 36 человек (25,9%); к 6 мес. – 24 человека (17,2%); через 12 мес. – 15 человек (10,8%). Среди лиц, обратившихся за внеплановой медицинской помощью наиболее частыми причинами оказались неконтролируемая АГ и декомпенсация ХСН, их частота через 3 мес. составила 41,6% и 25% соответственно, через 6 мес. –

45,8% и 25%, через 12 мес. – 40,0% и 20,0% соответственно. Несколько реже причинами обращения являлись дестабилизация ИБС, ФП и другие нарушения ритма.

В постковидный период были диагностированы впервые развившиеся заболевания. Через 3 мес. число обследованных с новыми заболеваниями составило 30 человек (21,6%), через 6 мес. – 15 человек (10,8%), через 12 мес. – 4 человека (2,8%) от общего числа обследованных лиц. Среди впервые диагностированных заболеваний преобладали АГ и ХСН. Характерным явилось то, что доля пациентов с АГ возросла к 6 мес. наблюдения по сравнению с 3 мес. Такая же закономерность отмечалась с ХСН, доля которой была к 3 мес. – 23,3%, а к 6 мес. – 26,7%.

В постковидный период 11,5% были госпитализированы в стационар. Среди них чаще причиной госпитализации являлись ИБС (37,5%), ГБ (25%), ОИМ (12,5%), пневмонии (12,5%) и повторный ковид (12,5%). Летальность пациентов в постковидный период составила 3,6%. Основной причиной летальных исходов явились осложнения сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы. Среди пациентов, перенёсших COVID-19, через 12 мес. после заболевания у 55,4% наблюдалось длительное сохранение симптомов, среди которых наиболее часто отмечались слабость, одышка, боль в грудной клетке, реже – кашель и головная боль. В период постковида выявлено прогрессирующее течение, имевшихся до ковида заболеваний, проявление новых заболеваний: АГ, ИБС, ХСН. Пациентам, которые перенесли COVID-19, необходимо проведение длительного диспансерного наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. от имени группы соавторов. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенёсших инфицирование SARS – CoV-2 (АКТИВ SARS – CoV-2)». Предварительные данные (6 мес. наблюдения) // Российский кардиологический журнал. 2021. №26(10). С. 4708. doi;10,15829/1560-4071-2021-4708
2. Открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенесших новую короновирусную инфекцию COVID-19 с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение для клинической практики / А.О. Конради, С.В. Вилленвальде, Д.В. Дупляков и др. // Российский кардиологический журнал. 2021. №26 (1). С. 99-104.

3. Отдаленные исходы у больных, перенесших COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП) / М.М. Лукьянов, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич и др. // Российский кардиологический журнал. 2022. №27(3). С. 60-66.
4. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study / С. Huang, L. Huang, Y. Wang et al. // Lancet. 2021. Vol. 397(10270). P. 220–232. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
5. The conundrum of «Long-COVID-19»: A narrative review / M. Garg, M. Maralakunte, S.Garg et al. // Int J Gen Med. 2021. Vol. 14. P. 2491–2506. <https://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S316708>.

И.В. Скляр¹, канд. мед. наук, **И.Г. Меньшикова¹**, д-р мед. наук,
Е.В. Магалайс¹, канд. мед. наук, **М.А. Лоевец²**, зав. диагностическим
центром, **Е.Р. Окрадзе²**, врач-пульмонолог, **А.А. Абдуллина²**,
зав.пульмонологическим отделением

¹Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск,

²ГАОУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница»

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАФРАГМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), по данным ВОЗ, является 3-й из лидирующих причин смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирает около 2.8 млн человек [2, 8]. Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания и развитие тяжелой дыхательной недостаточности с формированием декомпенсированного хронического легочного сердца (ХЛС) [3]. Существенную роль в дыхательной недостаточности играет нарастающая слабость дыхательной мускулатуры и, в первую очередь главной дыхательной мышцы-диафрагмы [3, 4, 5].

В 2019 году население планеты встретилось с новой коронавирусной инфекцией - (COVID-19), которая может вызывать широкий спектр симптомов, особенно в дыхательной системе. По статистике, у 10-20% людей, переболевших COVID-19, сохраняются различные симптомы до 3-6 месяцев после перенесенной инфекции [1, 6, 7, 8]. Одышка часто является постоян-

ным симптомом после COVID-19, даже если сердечная и легочная функции в норме [4, 7]. Инфекция COVID-19 может нарушать функцию диафрагмы в острой фазе, но частота дисфункции диафрагмы после выздоровления от COVID-19 остается неизвестной.

Целью работы является изучение функционального состояния диафрагмы у больных ХОБЛ с компенсированным ХЛС, перенесших COVID-19.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 35 пациентов ХОБЛ, осложненной компенсированным ХЛС. Среди обследованных преобладали мужчины 71,4%, женщин было 28,6%. Средний возраст пациентов составил $65,3 \pm 1,9$ лет. Длительность ХОБЛ составила $16,4 \pm 2,3$ лет. Для изучения функционального состояния диафрагмы пациенты были разделены на 2 группы: в 1 группу вошли 15 пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19, среднетяжелого течения с изменениями компьютерной томографии (КТ) 1-2, во 2 группу – 20 пациентов с ХОБЛ. Пациенты обследованы через 3 месяца после перенесённого COVID-19. Контрольную группу составили 20 некурящих добровольцев без патологии легких сопоставимых по возрасту. Всем пациентам проводилось комплексное клиническо-инструментальное обследование (клинический, биохимический анализы крови, анализ мокроты, газовый состав артериализованной крови, КТ, ЭКГ, исследование функции внешнего дыхания).

Функциональное состояние диафрагмы изучали с помощью ультразвуковой диагностической системы экспертного класса VIVID S70 N (США), с использованием матричного конвексного датчика с несущей частотой 3,5 МГц. изображений в В, М и анатомическом М-режимах сканирования. Определялась высота стояния купола диафрагмы (ВСД) и экскурсия диафрагмы при спокойном дыхании (ЭДСд) и форсированном дыхании (ЭДФд), скорость экскурсии диафрагмы на вдохе (СЭД ВД сд) и выдохе (СЭД ВЫД сд) при спокойном дыхании, скорость экскурсии диафрагмы на вдохе (СЭД ВД фд) и выдохе (СЭД ВЫД фд) при форсированном дыхании, скорость сокращения (ССсд) и скорость расслабления (СРсд) мышечной части диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании (СС фд) и (СРфд), соответственно, толщину мышечной части диафрагмы на вдохе и выдохе при спокойном (ТМД ВД сд) и (ТМД ВЫД сд), при форсированном дыхании на вдохе и выдохе (ТМД ВД фд) и (ТМД ВЫД фд).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA версия 10.0 для Windows. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В обеих группах пациентов наблюдалось снижение ВСД ($p<0,05$), по сравнению с контрольной группой. При этом наибольшее снижение выявлялось в 1-й группе больных по сравнению с группой контроля на 41% ($p<0,01$). Уплотнение диафрагмы у больных 1-й группы связано, вероятно, с изменениями тканевой подвижности лёгких и нарушением иннервации, наблюдающейся у больных, перенесших COVID-19.

Экскурсия диафрагмы при спокойном дыхании была увеличена в обеих группах наблюдения, однако у больных 2-й группы этот показатель был на 11% ($p<0,05$) больше, чем у больных 1 группы, что свидетельствовало об отсутствии дисфункции диафрагмальной мышцы у данной группы больных и имеющихся компенсаторных возможностях, направленных на поддержание нормальной работы диафрагмы при повышенной нагрузке. При форсированном дыхании выявлено достоверное снижение ЭДфд в 1-й группе больных на 29% ($p<0,05$), что следует расценивать как проявление у этих больных признаков утомления дыхательных мышц.

СЭД ВД сд и СЭД ВЫД сд в обеих группах наблюдения была достоверно увеличена ($p<0,05$), однако наибольшее возрастание этих показателей отмечено у больных 2-й группы соответственно на 46% и 38% ($p<0,05$). При определении СЭД ВД фд и СЭД ВЫД фд в обеих группах по сравнению с контрольной эти показатели так же были выше ($p<0,01$), при этом у больных 1-й группы СЭД ВЫД фд была выше на 49% (рис. 1). Это указывает на хорошие компенсаторные возможности диафрагмы выполнять возросшую нагрузку.

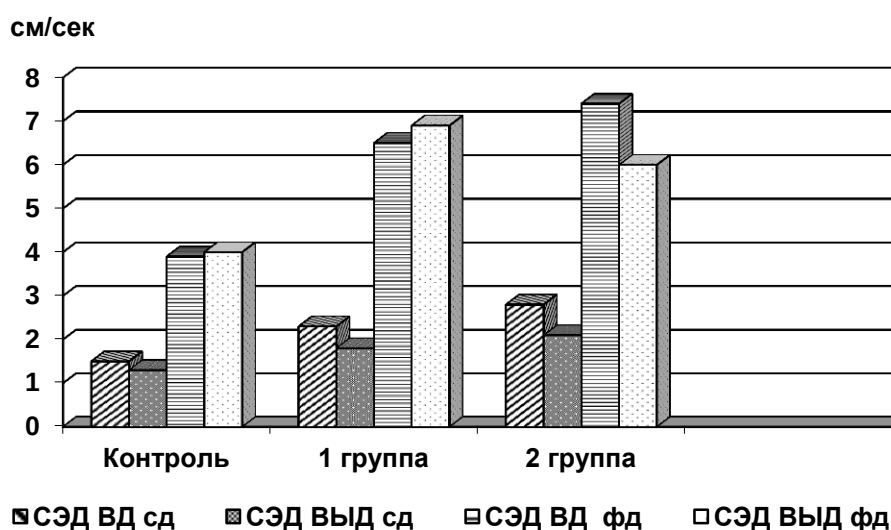


Рис. 1. Скорость экскурсии купола диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании в разные фазы дыхательного цикла у больных ХОБЛ

Толщина мышечной части диафрагмы на вдохе и выдохе при спокойном дыхании в обеих группах больных была выше ($p < 0,05$), по сравнению с группой контроля, что объясняется гипертрофией диафрагмальной мышцы. При этом ТМД ВД сд и ТМД ВЫД сд в 1-й и 2-й группах больных достоверно не отличались между собой ($p < 0,5$).

При форсированном дыхании на вдохе ТМД у больных 1 группы была достоверно выше ($p < 0,05$), по сравнению с группой контроля. Однако на выдохе отмечалась лишь тенденция к увеличению данного показателя ($p < 0,5$). Возможно, это связано с морфологическими изменениями в структуре диафрагмы у пациентов с COVID-19 и может указывать на утомление дыхательной мускулатуры у данных больных, но еще не является маркером ее слабости, так как выдох – процесс менее энергоемкий и дыхательная мускулатура выполняла работу в более благоприятных условиях. Изучение скоростных показателей сокращения и расслабления мышц диафрагмы показало, что при спокойном дыхании СС была выше в обеих группах обследованных больных ($p < 0,05$), по сравнению с контрольной группой. Внутригруппового достоверного отличия показателя получено не было. При форсированном дыхании у больных обеих групп СС имела тенденцию к замедлению по сравнению с контрольной группой ($p < 0,06$). При этом наименьшие показатели были зарегистрированы у больных 1-ой группы, что указывает на развитие дисфункции диафрагмы.

СР мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании была достоверно увеличена в обеих группах больных ($p < 0,05$), по сравнению с группой контроля. Однако наибольшее повышение этого показателя выявлялось во 2-ой группе пациентов, что на 93% ($p < 0,01$) превышало данный показатель в контрольной группе. При форсированном дыхании СР мышц диафрагмы у больных 2-ой группы имела тенденцию к замедлению по сравнению с контрольной группой ($p < 0,5$), а у больных 1-ой группы СРфд была снижена на 15% ($p < 0,05$). Таким образом, процесс расслабления мышц у больных ХОБЛ, перенесших COVID-19, претерпевает большие изменения, чем процесс сокращения. Это еще раз подтверждает существующее мнение о том, что биомеханические и гистохимические процессы происходящие в волокнах мышц при расслаблении, процесс более сложный и тем самым более уязвимый, чем процесс сокращения, поэтому страдает и нарушается в первую очередь [3].

Выводы. Ультразвуковое исследование диафрагмы, позволяет оценить ее функциональное состояние у больных ХОБЛ, перенесших COVID-19.

Критериями ранних нарушений функциональной способности диафрагмы у данных больных являются: снижение высоты стояния и экскурсии купола диафрагмы при форсированном дыхании, увеличение толщины мышечной части диафрагмы, замедление ее скорости расслабления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17 (14.12.2022). 91с.
2. Клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких». Российское респираторное общество, 2021.
3. Меньшикова И.Г., Перлей В.Е., Скляр И.В., Магальяс Е.В. Коррекция дисфункции диафрагмы у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Выпуск 64. С. 19-22. DOI: 10.12737/article_5935fca0ee2974.18739498.
4. Михайлова А.С., Белевский А.С. Постковидный синдром: патогенетические механизмы развития одышки и пути их коррекции // Практическая пульмонология. 2021. №3. С. 3-10.
5. Неклюдов В.В., Авдеев С.Н. Возможности ультразвукового исследования диафрагмы // Терапевтический архив. 2019. №91 (3). С. 86-92. DOI: 10.26442/00403660.2019/03/000129.
6. Swiss COVID Lung Study Group and the Swiss Society of Pulmonology. Swiss Recommendation for the follow-up and treatment of pulmonary Long COVID / M. Funke-Chambour, P.O. Bridevaux, C.F. Clarenbach et al. // Respiration. 2021. Vol. 100(8). P. 826–841. <https://dx.doi.org/10.1159/000517255>.
7. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis // R. Torres-Castro, L. Vasconcello-Castillo, X. Alsina-Restoy et al. // Pulmonology. 2021. Vol. 27(4). P. 328–337. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>.
8. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? // Therapeutic Advance in Respiratory Disease. 2018. Vol.12. doi: 10.1177/1753465817750524.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. URL: <https://goldcopd.org>.

А.Г. Приходько, д-р мед. наук, **Л.Г. Нахамчен**, канд. мед. наук
*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ СИНДРОМА ПОСТНАГРУЗОЧНОГО БРОНХОСПАЗМА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Бронхиальную гиперреактивность рассматривают как обязательный и определяющий признак ряда хронических респираторных заболеваний. Следует подчеркнуть, что у ряда людей гиперреактивность носит бессимптомный характер, не проявляя себя клинически. Особое место занимают элитные спортсмены: пловцы и представители зимних видов спорта, среди которых распространённость гиперреактивности дыхательных путей чрезвычайно высока. Феномен постнагрузочного бронхоспазма (ПНБ), который ухудшает качество жизни и снижает трудоспособность, широко распространён среди населения разных стран – от 1% до 18% [4, 9]. Среди спортсменов высоких достижений ПНБ встречается еще чаще – от 10-50% [11] до 56% [4], а среди больных бронхиальной астмой (БА) ПНБ диагностируется от 18% [5] до 50-90% наблюдений [11].

Опираясь на подходы в понимании основных механизмов формирования бронхиальной гиперреактивности, для её выявления рекомендованы в клинической практике два типа стимулов - прямые и не прямые (косвенные). К прямым стимулам относят фармакологические, имитирующие медиатор ацетилхолин и воздействующие непосредственно на рецепторы гладкой мускулатуры бронхов, например, метахолин. Однако наиболее универсальными являются стимулы, которые в клиническом эксперименте способны модулировать реакцию, встречающуюся в повседневной жизни человека, например, тяжелая физическая нагрузка, холодный или влажный воздух. Такие триггеры относятся к непрямым (косвенным) стимулам, они участвуют в формировании бронхоконстрикции через один или несколько механизмов, включая выброс воспалительных эндогенных медиаторов и/или рефлекторно с подключением центральных либо периферических проводящих нервных путей.

В основе ПНБ лежат респираторные влаго- и теплотери, связанные с субмаскиальной вентиляцией воздуха. В свою очередь это запускает каскад патологических реакций с повреждением эпителия, связанный с гетерогенным воспалением, реализующим своё действие через рецепторную активность.

К настоящему времени разработаны разные методы диагностики бронхиальной гиперреактивности, в том числе с дозированной физической нагрузкой (ДФН) [3,10], с помощью опросников [6] или с помощью установленных математических закономерностей взаимосвязи между феноменом ПНБ и рядом других параметров, отражающих состояние пациента [7]. Разработаны и внедрены в клиническую практику и терапевтические подходы купирования гиперреактивности дыхательных путей при физических нагрузках [9].

Однако до настоящего времени не разработаны подходы к прогнозированию развития ПНБ у больных БА. Такая возможность позволит своевременно изменить тактику ведения больных БА, создать алгоритмы профилактики ПНБ.

Цель исследования – разработать способ прогнозирования развития синдрома постнагрузочного бронхоспазма у больных бронхиальной астмой.

Под наблюдением находилось 88 больных (54 женщины и 34 мужчины) с частично контролируемым и неконтролируемым течением БА легкой степени тяжести (возраст $38,2 \pm 1,00$ лет; рост – $168,3 \pm 0,86$ см; вес – $73,9 \pm 1,43$ кг).

Все пациенты обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями [1]. Комплекс инструментальной оценки бронхиальной проходимости включал спирометрию на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария) и бронхопровокационную пробу с ДФН с использованием бегущей дорожки LE 200C, включённой в исследовательский комплекс для эргоспирометрических исследований Oxycon Pro (VIASYS Healthcare, Германия) по описанной ранее методике [5]. Критерием верификации ПНБ служило падение показателя объёма форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) на 10 и более процентов от исходного значения.

Статистический анализ материала проводился при помощи автоматизированной системы для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека [8] с использованием методологии клинического прогнозирования с использованием дискриминантного анализа [2].

При первичном обследовании у всех пациентов диагностирована отрицательная реакция на ДФН ($\Delta\text{ОФВ}_1 = -2,8[-5,9\% \ 0,6]\%$). Повторное обследование пациентов проводилось на фоне стандартной базисной терапии БА через 1,5-3 года. По результатам этого тестирования пациенты были ретроспективно разделены на две группы: в 1 группу включены больные, у которых вновь выявлена отрицательная реакция на ДФН (60 человек), во 2 – пациенты, у которых диагностирован ПНБ (28 человек).

Сравниваемые ретроспективно группы не отличались по половому составу ($\chi^2=0,103$; $p>0,05$), по возрасту (соответственно, $37,9\pm1,06$ и $38,8\pm2,17$ лет; $p>0,05$), росту ($168\pm1,0$ и $170\pm1,5$ см; $p>0,05$) и весу пациентов ($74,2\pm1,80$ и $72,8\pm2,34$ кг; $p>0,05$), а также по основным клинко-функциональным параметрам (табл. 1).

Таблица 1

Основные клинко-функциональные параметры больных БА на момент первичного визита

Параметр	1 группа	2 группа	p
АСТ, баллы	$17,3\pm0,69$	$19,4\pm0,91$	$>0,05$
СРБ, мг/л	$3,6\pm0,35$	$4,8\pm0,50$	$>0,05$
ОФВ ₁ , % долж.	$95,2\pm2,05$	$98,4\pm3,16$	$>0,05$

Далее с помощью дискриминантного анализа были выделены 2 показателя, наилучшим образом разделяющие указанные выше группы больных: ОФВ_{1 max} – максимальное снижение объема форсированного выдоха за 1 сек (в %) в восстановительном периоде после ДФН и СРБ – содержание С-реактивного белка в сыворотке крови (определялся иммунотурбидиметрическим методом с помощью Auto-chemistry analyzer Dirui CS-400, КНР).

Выведено дискриминантное уравнение следующего вида:

$$D = +2,107 \times \text{ОФВ}_{1 \max} - 1,627 \times \text{СРБ},$$

где D – дискриминантная функция с граничным значением равным -22,9.

На основании разработанной математической модели предложен способ прогнозирования формирования синдрома постнагрузочного бронхоспазма у больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести. Сущность заявляемого способа заключается в определении у больных БА без синдрома ПНБ с помощью дискриминантного уравнения, включающего $\Delta\text{ОФВ}_{1 \max}$ и СРБ, дискриминантной функции D, по отношению фактического значения которой к граничному значению дискриминантной функции прогнозируют формирование синдрома ПНБ у больных БА.

Способ содержит следующие приемы:

1. У больного БА в утренние часы осуществляют забор крови из периферической вены для определения содержания СРБ в сыворотке крови.
2. Иммунотурбидиметрическим методом определяют уровень СРБ в сыворотке крови (мг/л).
3. При помощи метода спирометрии – измеряют абсолютное значение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ_{1исх}, л);

4. Выполняют ДФН по описанной ранее методике [5];
5. Определяют ОФВ₁ (л) на 1-й минуте по окончании ДФН – ОФВ_{1 1 мин};
6. Подсчитывают разницу (ΔОФВ₁, в %) между полученными абсолютными значениями показателей ОФВ_{1 исх} и ОФВ_{1 1 мин} по формуле:
$$\Delta \text{ОФВ}_1 (\%) = [(\text{ОФВ}_{1 \text{ исх}} - \text{ОФВ}_{1 \text{ 1 мин}}) / \text{ОФВ}_{1 \text{ исх}}] \times 100\%.$$
Если падение значения ОФВ₁ составляет 10% и более, исследование завершают – верифицирован синдром постнагрузочного бронхоспазма; если регистрируют увеличение ОФВ₁ или падение ОФВ₁ менее чем на 10%, переходят к следующему приему;
7. Определяют ОФВ₁ (л) на 10-й минуте после окончания ДФН – ОФВ_{1 10 мин};
8. Подсчитывают разницу (в %) между значениями ОФВ_{1 исх} и ОФВ_{1 10 мин} (ΔОФВ₁₀, в %) по формуле:
$$\Delta \text{ОФВ}_{10} (\%) = [(\text{ОФВ}_{1 \text{ исх}} - \text{ОФВ}_{1 \text{ 10 мин}}) / \text{ОФВ}_{1 \text{ исх}}] \times 100\%.$$
Если падение ОФВ₁ составило 10% и более, исследование завершают – верифицирован синдром постнагрузочного бронхоспазма; если регистрируют увеличение ОФВ₁ или падение ОФВ₁ менее чем на 10%, переходят к следующему приему;
9. Выбирают между ΔОФВ₁ и ΔОФВ_{1 10}, показатель, максимально отличающийся от исходного ОФВ₁, который принимают за ΔОФВ_{1 max};
10. Далее решают дискриминантное уравнение $D = +2,107 \times \Delta \text{ОФВ}_{1 \text{ max}} - 1,627 \times \text{СРБ}$, где D – дискриминантная функция, граничное значение которой равно -22.90, и определяют величину дискриминантной функции; при величине D меньше граничного значения дискриминантной функции прогнозируют формирование синдрома постнагрузочного бронхоспазма у больных БА легкой степени тяжести.

Таким образом, предложенный способ позволяет эффективно прогнозировать формирование синдрома постнагрузочного бронхоспазма у больных бронхиальной астмой, своевременно корректировать базисную терапию, уменьшить вероятность формирования ПНБ и не допустить снижение физической работоспособности и качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма: Клинические рекомендации (Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России). 2021. 104 с.
2. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Методологические подходы к разработке технологий прогнозирования в пульмонологии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2006. №22. С. 20-23.

3. Курбачева О.М., Галицкая М.А. Бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой: особенности течения и терапевтические подходы // Астма и аллергия. 2018. №1. С. 17-21.
4. Молостова Т.Н. Особенности назначения терапии бронхиальной астмы у спортсменов // Астма и аллергия. 2018. №4. С. 7-12.
5. Нахамчен Л.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Ульянычев Н.В., Воропаева Р.В. Функциональная характеристика и клинические проявления реакции дыхательных путей на физическую нагрузку у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. №61. С. 8-15.
6. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука. 2016. 240 с.
7. Перельман Ю.М., Нахамчен Л.Г., Приходько А.Г., Ульянычев Н.В. Способ диагностики синдрома постнагрузочного бронхоспазма у больных бронхиальной астмой: патент на ИЗ №2584604; Опубл. 20.05.2016. Бюл. 14.
8. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Саарбрюккен: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2014.
9. Царев С.В. Бронхоспазм, вызываемый физической нагрузкой // Астма и аллергия. 2018. №4. С. 3-6.
10. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2023. Available from: www.ginasthma.org
11. Rundell K, Jenkinson D. Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete // Sports Med. 2002. Vol. 32(9). P. 583-600. doi: 10.2165/00007256-200232090-00004.

О.А. Абулдинова

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ (COVID-19) ПНЕВМОНИИ

Введение. Пневмония является достаточно распространённым заболеванием органов дыхания. С каждым столетием течение данного заболевания усугубляется, так как появляются всё больше новых штаммов вирулентных

микроорганизмов, являющихся возбудителями пневмонии. Действие антибиотиков слабеет, летальность увеличивается [1]. Число больных с осложнённым течением болезни растёт из-за недостаточной оценки тяжести состояния больного. Количество больных пневмонией остаётся одной из главных проблем в нашей стране. По статистике, представленной разными авторами, в России пневмонией ежегодно заболевает около 1500000 человек. В структуре смертности на долю пневмоний в России в 2020 году приходилось до 50 % (в группе болезней органов дыхания), в 2021 году смертность от этого заболевания достигла 21 на каждые 100 тысяч жителей [2].

В связи с этим актуальность проблемы комплексной оценки тяжести состояния больного с внебольничной пневмонией и прогнозирования течения заболевания на ранних сроках госпитализации возрастает. Особенно остро данную проблему ощутили в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Существует множество шкал оценки тяжести и прогноза течения пневмонии, однако в реальной клинической практике имеется опасность необъективной оценки тяжести состояния пациента в связи с недооценкой роли изменения состояния микроциркуляторного русла. С учетом того, что внебольничная пневмония сопровождается системным ответом организма на воспаление в легочной ткани, предполагается, что оценка состояния микроциркуляторного русла позволит спрогнозировать течение заболевания [3].

Цель исследования – изучить особенности течения внебольничной пневмонии бактериального и вирусного (COVID-19) генеза.

Объектом исследования являлись 150 человек, проходивших стационарное лечение в профильных отделениях Амурской областной клинической больницы и Благовещенской городской клинической больницы и практически здоровые лица, сопоставимые по возрасту и полу. Обследованные лица были разделены на 3 группы: пациенты с бактериальной внебольничной пневмонией (44 чел.), пациенты с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией (56 чел.), группа контроля – здоровые лица (50 чел.).

Все исследуемые пациенты были жителями Благовещенска и были отобраны по типу «копия-пара», то есть сопоставимы по возрасту, полу и социальному статусу.

Материалы и методы исследования. Стандартные общеклинические методы обследования (Приказ МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. №916н.): лабораторные (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, газовый состав крови, молекулярно-биологическое исследование, микробиологическое исследование; лучевые (рентгенография или компьютерная томография

органов грудной клетки); функциональные (спирометрия, лазерная доплеровская флоуметрия, фотоплетизмография); статистические (t-критерий Стьюдента, критерий Фишера, χ^2 Пирсона, расчет ОР, корреляционный анализ Пирсона, дискриминантный анализ, ROC-анализ).

Среди исследуемых пациентов 1 группы у 25 (56,82%) при бактериологическом исследовании мокроты диагностировался один из основных возбудителей заболеваний верхних и нижних дыхательных путей – бактерии *Streptococcus pneumoniae*, тогда как ассоциация неспецифических возбудителей, такие как род грамотрицательных бактерий *Neisseria* и грамположительные бактерии *Streptococcus viridians* выявлены у 15 исследуемых (36,36%), *Streptococcus epidermidis* обнаружен у 4 (6,82%).

У всех пациентов 2 группы в мазках носоглотки и/или ротоглотки методом ПЦР определялся возбудитель COVID-19 – SARS-CoV-2.

Дыхательная недостаточность (ДН) I и II степени одинаково часто выявлялась в исследуемых группах: в группе 1 ДН I степени была у 18 (40,91%), во 2 группе – у 23 (41,07%) пациентов ($p > 0,05$); ДН II степени выявлена у 3 (6,82%) пациентов 1 группы и 5 (8,93%) – 2 группы ($p > 0,05$).

По данным термометрии субфебрильная температура (37,0-37,9°C) в 1 группе встречалась с частотой, сопоставимой с таковой во 2 группе, соответственно у 24 (54,55%) и у 29 (51,79%) наблюдаемых пациентов ($p > 0,05$). Повышение температуры до фебрильных значений (38,0-38,9°C) и пиретическая лихорадка (39,0-40,0°C) также одинаково часто встречалось среди обследованных пациентов ($p > 0,05$ соответственно).

Сухой кашель в 1 группе был у 23 (52,27%) пациентов, что в 2,09 раза реже ($p < 0,01$), чем во 2 группе, количество которых составило 48 (85,71%). Влажный кашель в 1 группе выявлялся у 21 (47,73%) пациента, что 2,63 раза чаще, чем у пациентов 2 группы – 8 (14,29%) ($p < 0,001$). Чувство заложенности в грудной клетке выявлялось у 32 (72,73%) пациентов в 1 группе, что в 1,78 раза чаще ($p < 0,01$), чем среди пациентов 2 группы, количество которых составило 18 (32,14%). Слабость и утомляемость одинаково часто выявлялись среди пациентов обеих групп. Их число соответственно составило 37 (84,09%) и 46 (82,14%). Отсутствие обоняния и вкуса было характерным симптомом для 2 группы, выявляемым у 34 (60,71 %) пациентов. Миалгии были чаще во 2 группе и выявлялись у 45 (80,36%) пациентов, что в 22,5 раза чаще, чем среди пациентов 1 группы, количество которых составило 2 (4,54%) ($p < 0,001$). Озноб в 1 группе отмечался у 36 (81,82%) пациентов, во 2 группе симптом встречался у 33 (58,93%), что в 1,09 раза реже

($p < 0,05$). Одышка в группе 1 встречалась с частотой, сопоставимой с таковой в группе 2 ($p > 0,05$), соответственно у 26 (59,09%) и у 31 (55,36%) пациентов. Хрипы при аускультации лёгких при физикальном обследовании в 1 группе были у 33 (75%) пациентов, что в 4,71 раза чаще ($p < 0,001$), чем среди пациентов 2 группы, количество которых составило 7 (12,5%).

По клинико-рентгенологическим признакам распределение больных было следующим: в первой группе преимущественно отмечалось одностороннее поражение лёгких, тогда как во второй группе у подавляющего большинства пациентов поражение было двусторонним.

Системная микроциркуляция у больных внебольничной пневмонией бактериального генеза (1 группа) характеризовалась увеличением притока крови в микроциркуляторное русло (повышение ПМ), изменением структуры спектра колебаний капиллярного кровотока (повышением ИЭМ за счёт увеличения A_z и A_n). У 31 пациента отмечался гиперреактивный тип реакции на окклюзионную пробу, у 9 – «ареактивный» тип реакции на окклюзионную пробу. Системная микроциркуляция у больных с COVID-ассоциированной внебольничной пневмонией характеризовалась снижением перфузии (ПМ), ИЭМ, амплитуды эндотелиальных и нейрогенных волн, ареактивным типом реакции на окклюзионную пробу.

Сравнительный анализ средних величин показателей выявил более выраженное снижение $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ у больных с COVID-19 – ассоциированной внебольничной пневмонией, по сравнению с пациентами с бактериальной внебольничной пневмонией.

Индекс жёсткости артериальной стенки у 5 (11,4%) пациентов 1 группы и у 12 (21,4%) – 2 группы был меньше средних нормальных величин, соответствующих возрасту, что свидетельствует о хорошем состоянии артериальной стенки. У 28 (63%) и 26 (46,4%) соответственно индекс жёсткости соответствовал нормальному для возраста значению, что говорит о сохранённой эластичности артериальной стенки. 11 (25%) пациентов 1 группы и 18 (32,1%) – 2 группы обследуемых имели индекс жёсткости, превышающий нормальное для возраста значение, что может свидетельствовать о начале структурных изменений артериальной стенки. У подавляющего большинства обследованных (32 человек – 72,7% 1 группы и 40 – 71,4% 2 группы) был А тип пульсовой кривой, который характерен для лиц старше 60 лет. Выявление данного типа у пациентов более молодого возраста свидетельствует о повышении жёсткости крупных сосудов и может служить одним из симптомов заболеваний сердечно-сосудистой системы и являться предиктором неблагоприятного

исхода заболеваний бронхолёгочной системы. У 4 (9%) 1 группы и 14 (25%) 2 группы обследованных выявлен С тип пульсовой кривой, что свидетельствует о сохранённой эластичности артериальной стенки и является характерным для людей в возрасте от 18 до 35 лет. У 8 (168,2%) 1 группы и 2 (3,6%) 2 группы пациентов тип В пульсовой кривой, что говорит о начале структурных изменений в артериальной стенке.

Для оценки функциональных резервов у пациентов с внебольничной пневмонией бактериального и вирусного (COVID-19) генеза проводился 6-МШТ (шестиминутный шаговый тест). Дистанция, пройденная во время 6-МШТ в первые сутки поступления в стационар, в первой подгруппе равна $304,6 \pm 9,2$ м, что соответствует 2 функциональному классу нарушений и требует умеренного ограничения физических нагрузок. При этом через 2 недели пациенты первой подгруппы могли пройти расстояние $432 \pm 4,2$ м, что соответствовало 1 ФК и требовало лишь незначительного ограничения физической активности. При оценке 6-МШТ через 3 месяца у пациентов данной подгруппы различий с группой контроля не отмечалось. Во второй подгруппе пройденная дистанция в первые сутки была равна $274,6 \pm 6,6$ м, что соответствует 3 функциональному классу нарушений и требует выраженного ограничения физических нагрузок, так как удовлетворительное состояние у пациентов наблюдалось только в покое. При проведении данного теста через 2 недели расстояние составляло $165,2 \pm 3,2$ м, что также соответствовало 3 ФК. Через 2 месяца после установления диагноза отмечалось незначительное улучшение показателей и среднее расстояние составляло $386,3 \pm 4,1$ м (2 функциональный класс).

Таким образом, сравнивая значения тканевой перфузии у лиц контрольной группы со значениями перфузии больных ВП, выявлено, что кровоток в тканях больных ВП значительно снижен и при этом статистически достоверно отличается от кровотока у лиц контрольной группы. У 55% (31) пациентов с бактериальной внебольничной пневмонией формируется гемодинамический тип нарушений микроциркуляции с гиперреактивной реакцией на окклюзионную пробу, что, с учетом клинических данных, считается адекватной реакцией организма на инфекционный процесс в легком. У 78,5 % (44) пациентов с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией формируется стазический тип нарушений микроциркуляции за счет спазма артериол и нарушения реологических свойств крови. Спазм артериол явился результатом преобладания вазоконстрикторных реакций вследствие выраженной эндотелиальной и вегетативной дисфункции.

Выводы. Установлено, что у 20% больных бактериальной пневмонией и 70% больных вирусной пневмонией присутствуют признаки выраженных сосудистых нарушений, что становится взаимно отягощающим фактором, приводящим к большей выраженности симптомов заболевания. У пациентов с вирусной (COVID-19) пневмонией отмечается прогрессирующее снижение ОФВ1 и ФЖЕЛ, прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке по сравнению с пациентами с бактериальной внебольничной пневмонией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы / С.Н. Авдеев и др. // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021. №3. С.27–46. EDN: XJQVZY. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-27-46>
2. Региональные особенности течения пневмоний на современном этапе / Ф.А. Кучмезова, М.Я. Шабатукова, Р.М. Арамисова и др. // Антибиотики и Химиотерапия. 2020. Т. 65, №1-2. С.33–37. EDN: VPOJBA. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-1-2-33-37>
3. Овчинникова О.А. Использование дыхательной пробы при анализе микроциркуляции и механизмов ее регуляции методом ЛДФ в норме и при гипоксии // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2021. №3 (79). С.108–111. EDN: JСIHUR. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-3\(79\)-108-111](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-3(79)-108-111)

**Я.Г. Горчакова, Д.Е.Наумов, канд. мед. наук, Д.А.Гассан, канд. мед. наук,
О.О. Котова, канд. мед. наук, И.Ю. Сугайло, канд. мед. наук.**
*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ МУЦИНОВ НА ФОНЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Бронхиальная астма (БА) - хроническое персистирующее воспалительное заболевание дыхательных путей с генетической предрасположенностью

[1]. БА является гетерогенным заболеванием, в развитии которого принимают участие различные патологические механизмы, но оно всегда ассоциируется с гиперреактивностью дыхательных путей (ГРДП). ГРДП представляет собой функциональное нарушение, при котором воздействие стимула, являющегося безопасным для здорового человека, вызывает у больного сужение дыхательных путей, что приводит к ограничению экспираторного воздушного потока и эпизодическому появлению симптомов [2, 3]. Одним из часто встречающихся типов ГРДП у больных БА является холодовая гиперреактивность дыхательных путей (ХГДП) [2].

MUC5AC и MUC5B - основные секретируемые муцины в респираторном тракте. Секреция MUC5AC осуществляется преимущественно бокаловидными клетками, а MUC5B подслизистыми железами. MUC5B обеспечивает нормальный мукоцилиарный клиренс и барьерную функцию на пути бактерий. MUC5AC в меньшей мере влияет на мукоцилиарный транспорт, однако его экспрессия является необходимым условием формирования гиперреактивности дыхательных путей в ответ на метахолин [4].

Целью исследования было изучить особенности экспрессии муцинов MUC5AC, MUC5B в назальном эпителии и индуцированной мокроте больных БА на фоне краткосрочного и долгосрочного приема глюкокортикостероидов.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 72 человека с впервые выявленной и персистирующей БА неконтролируемого течения. Диагноз был установлен согласно GINA (Global Initiative for Asthma, Глобальная инициатива по бронхиальной астме) [1]. Средний возраст пациентов составил $35,4 \pm 1,04$ лет. Исключались пациенты с объемом форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ1) $<70\%$, аллергией на холод, с сопутствующей патологией, не позволяющей провести пробу с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ). При краткосрочном наблюдении больным БА назначался короткий курс таблетированных глюкокортикостероидов (ГКС) (преднизолон 30 мг/сут на протяжении 10 дней). При долгосрочном наблюдении назначалась стандартная базисная терапия ингаляционными ГКС (ИГКС) в течении 6 месяцев в дозах, соответствующих степени тяжести заболевания [3].

Уровень контроля над БА определяли с помощью вопросника Asthma Control Questionnaire (ACQ).

Всем пациентам проводили исследование вентиляционной функции легких методом спирометрии на аппарате «Easy on-PC» (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) исходно, после 10-дневного и 6-месячного курса глюкокортикоидной терапии.

С целью оценки ХГДП была проведена бронхопровокационная проба с ИГХВ через рот и через нос исходно и через 6 месяцев терапии. ХГДП выявляли при снижении ОФВ₁ на 10% и более от исходного.

Анализ экспрессии генов *MUC5AC* и *MUC5B* выполняли методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией в образцах браш-биопсии эпителия слизистой оболочки носа, полученных исходно, после назальной пробы с ИГХВ, по окончании 10-дневного курса терапии ГК и через 6 месяцев терапии ИГКС (до и после назальной ИГХВ), а также в образцах индуцированной мокроты, полученных исходно и через 6 месяцев после терапии ИГКС.

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью программного обеспечения Statistica 10,0 (StatSoft, Inc. 2011). В ходе анализа результатов исследования были использованы как параметрические, так и непараметрические методы статистики. В качестве достоверного критерия значимости считали значение $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования бронхопровокационная проба через рот была проведена 72 пациентам, через нос – 62 пациентам. При пробе через рот ХГДП была выявлена в 36% случаев, через нос – в 16%, через рот или нос – в 47%.

Экспрессия муцинов *MUC5AC*, *MUC5B* исходно в мокроте больных БА с ХГДП была увеличена в 2,3 и 2,2 раза соответственно по сравнению с больными без ХГДП ($p < 0,001$).

Достоверных особенностей в уровнях экспрессии *MUC5AC* в зависимости от наличия ХГДП, не было обнаружено, как исходно, так и после краткосрочной и долгосрочной терапии ГКС. При анализе экспрессии *MUC5B* в респираторном эпителии больных БА было установлено, что исходная экспрессия *MUC5B* была в 2,2 раза выше у больных с ХГДП ($p = 0,02$). Такая же картина наблюдалась при краткосрочной и долгосрочной терапии, хотя на данных этапах различия в экспрессии были статистически незначимы.

При исследовании динамики экспрессии *MUC5AC* в респираторном эпителии больных БА эффектов краткосрочного курса ГКС в подгруппах пациентов, выделенных по признаку 6-месячной динамики ХГДП достоверных изменений экспрессии муцина *MUC5AC* не было обнаружено. Через 6 меся-

цев терапии ИГКС среди больных с нарастанием реактивности экспрессия *MUC5AC* уменьшалась в 15,6 раз ($p=0,12$), а со снижением реактивности в 22,7 раза ($p=0,001$).

В краткосрочном периоде экспрессия *MUC5B* в респираторном эпителии увеличивалась в 13,6 раза ($p=0,03$) у больных БА с нарастанием ХГДП, но не изменялась у больных без нарастания ХГДП. При долгосрочном наблюдении *MUC5B* увеличивался у больных с нарастанием ХГДП в 2,1 раз, но снижался в 20,4 раза ($p<0,001$) у лиц с ослаблением признаков ХГДП на фоне терапии.

Исходная экспрессия *MUC5AC* имела прямую корреляцию с показателем контроля астмы ACQ, как исходно, так с 10-дневной и с 6-месячной динамикой ACQ и обратную корреляцию с 6-месячной динамикой ОФВ1.

При анализе взаимосвязи экспрессии *MUC5B* и ОФВ1 исходная экспрессия *MUC5B* обратно коррелировала, как с 10-дневной, так и с 6-месячной динамикой ОФВ1, а также со спирометрическим параметром МОС50, отражающего степень бронхиальной обструкции.

Заключение. Таким образом, в ходе исследования было выявлено, что больные с нарастанием признаков ХГДП характеризовались относительно меньшей динамикой снижения экспрессии муцинов (или ее отсутствием) на фоне 6-месячного курса терапии, по сравнению с теми, у кого отмечался регресс ХГДП. Высокая экспрессия обоих муцинов являлась неблагоприятным фактором, поскольку была ассоциирована со сниженной динамикой восстановления показателей вентиляционной функции легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. 20.03.2022. URL: <http://www.ginasthma.org/>
2. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
3. Российские клинические рекомендации по бронхиальной астме / Министерство здравоохранения РФ. 2021., 20.03.2022. URL: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/M.5>
4. The polymeric mucin Muc5ac is required for allergic airway hyperreactivity / C.M. Evans, D.S. Raclawska, F. Ttofali et al. // Nat Commun. 2015 Feb 17;6:6281. doi: 10.1038/ncomms7281. PMID: 25687754; PMCID: PMC4333679.

Е.А. Бородин, д-р мед. наук, проф., **Т.В. Заболотских**, д-р мед. наук, проф.
Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

БИОИНФОРМАТИКА В ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ В 21 ВЕКЕ

Введение. В наши дни биоинформатика стала важной частью многих областей биологии. Без использования биоинформатических методов невозможно интерпретировать колоссальные объемы экспериментальных данных, что до развития этой области было практически невозможно. В области генетики и геномики биоинформатика помогает в функциональной аннотации геномов, детекции и анализе мутаций. Важной задачей является изучение экспрессии генов и способов её регуляции. Кроме того, инструменты биоинформатики позволяют сравнивать геномные данные, что является необходимым условием для изучения принципов молекулярной эволюции. В экспериментальной молекулярной биологии часто используются такие методы биоинформатики, как обработка изображений и сигналов.

Биоинформатика помогает анализировать и каталогизировать биохимические пути и сети, которые являются важной частью системной биологии. В структурной биологии, она помогает в моделировании ДНК, РНК и белков, а также молекулярных взаимодействий. Последние успехи в обработке биологических данных привели к значительным изменениям в области биомедицины. Благодаря развитию биоинформатики у ученых появилась возможность идентифицировать молекулярные механизмы, лежащие в основе как наследственных, так и приобретенных заболеваний, что помогает в разработке эффективных способов лечения и более точных тестов для диагностики заболеваний. Направление исследований, которое позволяет предсказывать эффективность и неблагоприятные эффекты действия лекарственных средств у пациентов, получило название фармакогенетика, и в его основе также лежат биоинформатические методы.

Важная роль биоинформатики также заключается в анализе биологической литературы и развитии биологических и генетических онтологий по организации биологических данных. В биоинформатике используются методы прикладной математики, статистики и информатики. Биоинформатика используется в биохимии, биофизике, экологии и в других областях. Наиболее часто используемыми инструментами и технологиями в этой области являются языки программирования Python, R, Java, C#, C++; язык

разметки - XML; язык структурированных запросов к базам данных - SQL; программно-аппаратная архитектура параллельных вычислений - CUDA; пакет прикладных программ для решения задач технических вычислений и одноимённый язык программирования, используемый в этом пакете - MATLAB, и электронные таблицы.

Определение понятия биоинформатика. Биоинформатика это междисциплинарная область, объединяющая общую биологию, молекулярную биологию, кибернетику, генетику, химию, компьютерные науки, математику и статистику. Крупномасштабные биологические проблемы, требующие анализа больших объемов данных, решаются биоинформатикой с вычислительной точки зрения. Биоинформатика главным образом включает в себя изучение и разработку компьютерных методов и направлена на получение, анализ, хранение, организацию и визуализацию биологических данных. Биоинформатика в широком смысле подразумевает работу с любыми видами биологических данных, включая исследование электронных микрофотографий, поиск ключевых слов в биологической литературе и так далее.

Существует много определений науки биоинформатика. Одно из первых дала Полина Хогевег в 1970г. «Биоинформатика это исследование информационных процессов в биотических системах». Сегодня *биоинформатику* можно определить как *науку о хранении, извлечении, организации, анализе, интерпретации и использовании биологической информации*. В похожем контексте нередко упоминается термин вычислительная биология, акцентирующая свое внимание на разработке алгоритмов и математическом моделировании социальных, поведенческих и биологических систем. Биоинформатику считают областью внутри вычислительной биологии, которая главным образом сфокусирована на статистической обработке биологических данных. Различия в подходе с разных сторон: биоинформатики - это биологи, специализирующиеся на использовании вычислительных систем и инструментов для решения биологических задач, а вычислительные биологи - это специалисты по компьютерным наукам, математики, статистики и инженеры, разрабатывающие инструменты для таких расчётов.

Зарождение и история развития биоинформатики. Современная биоинформатика возникла в конце семидесятых годов двадцатого века одновременно с появлением эффективных методов расшифровки нуклеотидных последовательностей ДНК.

Датой выделения биоинформатики в отдельную научную область можно считать 1980 год, когда началось издание журнала Nucleic Acids Research, це-

ликом посвящённого компьютерным методам анализа последовательностей. Очевидно, не случайно 1980 год считается и годом рождения и молекулярной биотехнологии - 15 октября 1980 г. на Нью-Йоркской фондовой бирже стоимость одной акции биотехнологической компании Genentech, которая первой организовала производство рекомбинантного инсулина человека с помощью *Escherichia coli*, поднялась с 35 до 89 долларов - это событие принято считать началом биотехнологической революции, в результате чего биотехнология вместе с информационными технологиями и нанотехнологией составили "технологическую триаду" цивилизационного развития человечества в XXI веке.

Важной вехой в становлении и развитии биоинформатики стал проект «Геном человека» (1989-2003 гг.). Именно с этого времени биоинформатика перестала быть только вспомогательным инструментом. Переход к обработке, анализу и сравнению полных геномов организмов был невозможен без использования компьютерных методов информационного анализа. В результате эти исследования оформились в самостоятельное научное направление. Геномы содержат огромное количество генов, многие из которых до настоящего времени не идентифицированы экспериментально.

Поскольку технологии чтения генетической информации невозможны без использования компьютерной техники и вычислительных методов, то возникновение и интенсивное развитие биоинформатики происходило синхронно с возникновением и повсеместным распространением компьютерных технологий. Это является лишним подтверждением того факта, что глубина научного знания чрезвычайно сильно зависит от технических возможностей.

Другой важнейшей вехой в развитии биоинформатики стало возникновение всемирной сети Интернет и повсеместное распространение интернет-технологий. Сегодня уже нет необходимости разрабатывать программные продукты в каждой исследовательской лаборатории, поскольку большое число разнообразных баз данных и программных инструментов сегодня доступны через Интернет. Биоинформатика, пожалуй, является одной из тех областей науки, которые в очень большой степени зависимы от Интернета и успешно развиваются благодаря Интернету. Именно очень важное для биологии и медицины политическое решение об открытости сложнейшего биологического текста современности - генома человека - сделало эту информацию по-настоящему доступной для учёных всего мира лишь благодаря Интернету.

Сегодня мы находимся на начальном этапе практического использования генетической информации, однако развитие всё более эффективных методов расшифровки биологических текстов и разработка методов биоинформатики позволяет надеяться на серьёзный прогресс в понимании строения, механизмов функционирования и регуляции живых систем. В результате становится возможным изучение и понимание всё более сложных биологических систем, появляется возможность их системного исследования, установления эволюционных связей в живой природе, создания новых лекарственных препаратов, методов лечения и новых биотехнологий.

Проект «Геном человека» - отправная точка для современной биоинформатики. 20-ый век завершился реализацией международного проекта «Геном Человека» (*Human Genome Project*) (1989-2003 гг.), целью которого явилось полное секвенирование и понимание роли абсолютно всех генов человека. Этот проект впервые позволил прочесть полный генетический план природы для создания человеческого существа. Проект явился крупнейшим международным биологическим проектом, когда-либо проводившимся в биологии. К 2003 году было секвенировано 85% генома человека. Лишь в апреле 2022 года было сообщено, что международная команда исследователей секвенировала последние 8% генома человека. Хотя целью проекта по расшифровке генома человека являлось понимание строения генома человеческого вида, проект также фокусировался и на нескольких других организмах, среди которых бактерии, в частности, *Escherichia coli*, насекомые, такие как мушка дрозофила, и млекопитающие, например, мышь.

В 2001 г. академик А.И. Арчаков написал: «Реализация проекта «Геном человека» стимулировала возникновение новых ветвей биологии: *биоинформатики, геномики и протеомики* - наук о жизни, которые будут определять начало XXI века, так же как молекулярная биология, иммунология и биотехнология определяли конец XX века». Вслед за этими первыми науками возникли многие другие - *транскриптомика, фармакогеномика, метаболомика, липидомика, гликомика* и др. Значение проекта не только для биологии, но и для медицины, экономики, и даже культуры невозможно переоценить. Развитие методов секвенирования нового поколения (New Generation Sequencing – NGS) делает реальной задачу получения индивидуальных геномов. Медицина XXI века становится персонализированной медициной, учитывающей при диагностике, лечении и профилактики заболеваний индивидуальные особенности человека, прописанные в его геноме.

Цели и задачи биоинформатики. Биоинформатика основана на использовании персональных компьютеров для хранения и обработки информации, полученной в ходе секвенирования геномов живых организмов. Основной мишенью биоинформатики являются нуклеиновые кислоты и белки, как соединения, хранящие и реализующие генетическую информацию. Биоинформатические методы сегодня используются в самых различных областях знаний. Отсюда перечислить все задачи, решаемые с помощью биоинформатики достаточно сложно. Базовыми задачами биоинформатики являются создание, обеспечение наполнения и поддержание работы баз данных, содержащих различную биологическую информацию.

В качестве примеров более сложных задач биоинформатики можно отметить:

- поиск определенных последовательностей или структур, в том числе обеспечение быстрого поиска в больших базах данных;
- взаимное выравнивание последовательностей или структур, т.е. поиск оптимального совмещения «близких» и совпадающих участков у двух или нескольких последовательностей (структур);
- поиск биологически «близких» последовательностей (структур);
- кластеризация последовательностей (структур) в классы, семейства и подсемейства;
- сравнение гомологичных последовательностей различных организмов и построение на этом основании филогенетических деревьев (задачи молекулярной филогении);
- создание паттернов консенсусных последовательностей;
- поиск уже известных паттернов;
- поиск открытых рамок считывания (ORF);
- декодирование последовательности ДНК в последовательность кодируемого белка (транскрипция и трансляция *in silico*[†]);
- анализ организации расположения генов в геномах различных организмов.

Наконец, наиболее сложными, но и во многом более значимыми являются задачи предсказания структуры и функции последовательностей (структур), а также инженерия новых биологических полимеров с заранее заданными свойствами.

В соответствии с этими задачами в биоинформатике обычно выделяют несколько направлений:

- создание новых, а также адаптация и оптимизация уже известных алгоритмов и статистических подходов, позволяющих производить анализ и поиск в больших объемах накопленной информации;
- создание и наполнение различных баз данных;
- создание новых инструментов для анализа биологической информации и накопление практических рекомендаций по применению тех или иных методов;
- применение существующего инструментария для получения дополнительной информации на основе анализа накопленных данных как в виде самостоятельных исследований, так и в качестве дополнительного обеспечения в практике молекулярной биологии.

Разделы биоинформатики. В биоинформатике принято выделять три главных раздела: Биоинформатика последовательностей, Структурная биоинформатика, Компьютерная геномика

Кроме этих разделов ряд авторов выделяют также: Анализ экспрессий, Изучение клеточной организации, Системная биология.

Биоинформатические базы данных – аннотированные и неаннотированные. Биологические базы данных появились как ответ на огромное количество данных, полученных с помощью технологий секвенирования ДНК. Одной из первых появившихся баз данных был GenBank, представляющий собой коллекцию всех доступных последовательностей белков и ДНК. Он поддерживается Национальным институтом здравоохранения (NIH) и Национальным центром биотехнологической информации (NCBI). Данные, хранящиеся в биологических базах данных, организованы для оптимального анализа и делятся на два типа: необработанные и проверенные (или аннотированные). Биологические базы данных можно в широком смысле классифицировать как базы данных последовательностей и 3D-структур. Биоинформатические базы данных могут быть далее классифицированы как первичные, вторичные и составные базы данных. Первичные базы данных содержат информацию только для последовательности или структуры.

Примеры первичных биологических баз данных включают в себя: Swiss-Prot и PIR для белковых последовательностей; GenBank и DDBJ для последовательностей генома; Protein Data Bank для структуры белков.

Вторичные базы данных содержат информацию, полученную из первичных баз данных. Вторичные базы данных хранят информацию, такую как консервативные последовательности, остатки активного сайта и сигнатурные последовательности. Данные, принадлежащие базе данных Protein

хранятся во вторичных базах данных. Примеры включают в себя: SCOP в Кембриджском университете; CATN в Университетском колледже Лондона; PROSITE Швейцарского института биоинформатики; eMOTIF в Стэнфорде.

Составные базы данных содержат множество первичных баз данных, что исключает необходимость поиска каждой из них в отдельности. Каждая составная база данных имеет разные алгоритмы поиска и разные структуры данных. NCBI размещает эти базы данных на своих ресурсах, где находятся ссылки на онлайн-каталог фенетических маркеров у человека (OMIM). инструменты биоинформатики должны быть оптимизированы для анализа растущего количества данных, полученных от геномики, метаболомики, протеомики и метагеномики. Другой будущей тенденцией станет аннотация существующих данных и лучшая интеграция баз данных.

При наличии большого количества биологических баз данных существует первостепенная необходимость в интеграции, продвижении и улучшениях в биоинформатике. Биоинформатика будет неуклонно развиваться, когда будут решаться проблемы номенклатуры и стандартизации. Рост биологических баз данных откроет путь для дальнейших исследований белков и нуклеиновых кислот, исследований, влияющих на терапевтические, биомедицинские и смежные области.

М.А. Петренко, аспирант, **Т.В. Заболотских**, д-р мед. наук, проф.
Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

КАТАРАКТА И ХОБЛ

Введение. Среди коморбидных катаракте заболеваний рассматриваются ХОБЛ, сахарный диабет (СД) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. Важнейшими биохимическими механизмами, вовлеченными в формирование как катаракты, так и коморбидных ей заболеваний, являются воспаление и окислительный стресс [3].

Цель работы – сопоставить роль этих трех групп заболеваний как причинных факторов в развитии катаракты и выяснить интенсивность окислительного стресса и воспаления у больных катарактой, развившейся на фоне ХОБЛ, СД и ССЗ.

Материалы и методы исследования. Обследованы 128 больных с катарактой, которым проводилось оперативное лечение. Контрольную группу составили 64 человека без клинических признаков острых и хронических заболеваний, сопоставимых по возрасту и полу. В плазме крови, слезной и внутриглазной жидкостях определяли содержание окисленных форм липидов на основании регистрации УФ-спектров поглощения липидных экстрактов, а именно диеновых конъюгатов (ДК) по поглощению при 233нм, конъюгированных триенов и кетодиенов по поглощению при 278нм. Рассчитывали относительные показатели: отношение поглощения окисленных форм липидов к неокисленным $E_{233\text{нм}}/E_{204\text{нм}}$ и $y_{278\text{нм}}/E_{204\text{нм}}$ [4]. В плазме крови кроме перечисленных показателей определяли содержание гидроперекисей липидов (ГЛ) по способности окислять ионы Fe^{2+} [2] и малонового диальдегида (МДА) по реакции тиобарбитуровой кислотой [2]. Содержание интерлейкинов и С-реактивного белка определяли методом ИФА, используя диагностикумы фирмы «Вектор Бест».

Результаты исследования и их обсуждение. Из 128 больных с катарактой, которым проводилось оперативное лечение, у 80 пациентов катаракта возникла на фоне сопутствующих ССЗ, у 23 на фоне ХОБЛ и у 18 на фоне СД. У 7 участников катаракта развилась на фоне других заболеваний.

В таблицах 1-2 приведены результаты определения содержания продуктов окисленной модификации липидов и провоспалительных цитокинов в плазме крови в обследованных группах.

Содержание неокисленных форм липидов, оцениваемое как поглощение липидных экстрактов из сывороток крови при 204 нм ($E_{204\text{нм}}$), в группах больных с катарактой имело достоверные различия с контрольной группой только в группах с ХОБЛ и СД и было увеличено на 25-30%. Достоверные различия в содержании окисленных форм липидов в крови – ДК конъюгатов ($E_{233\text{нм}}$), конъюгированных диенов и кетодиенов ($E_{278\text{нм}}$) по отношению к лицам, вошедшим в контрольную группу, были характерны только для группы больных катарактой, развившейся на фоне ХОБЛ. Содержание ДК в этой группе было увеличено на 81%, а конъюгированных диенов и кетодиенов на 54% (табл. 1). Относительные показатели (отношение содержания окисленных форм липидов к неокисленным - $E_{233\text{нм}}/E_{204\text{нм}}$ и $E_{278\text{нм}}/E_{204\text{нм}}$) не имели статистически значимых различий между группой здоровых людей и группами больных с катарактой на фоне ССЗ и СД. В немногочисленной группе больных катарактой на фоне прочих заболеваний выявлено достоверное снижение этих показателей в 1,7-1,9 раза по отношению к контрольной группе.

Таблица 1.

Показатели окисленности липидов плазмы крови в обследованных группах

Группы	№ п/п	204нм	233нм	233 /204	278нм	278 /204	ДК (нмоль/мл)	ГЛ (нмоль/мл)	МДА (нмоль/мл)
Здоровые люди (n=26)	1	0,586±0,046	0,037±0,029	0,057±0,007	0,013±0,002	0,021±0,002	7,12±0,85	27,5±1,73	4,79±0,158
ХОБЛ (n=23)	2	0,761±0,051 P _{2,1} =0,014	0,067±0,014 P _{2,1} =0,021	0,090±0,021 P _{2,1} =0,160	0,020±0,005 P _{2,1} =0,013	0,029±0,004 P _{2,1} =0,123	16,1±2,95 P _{2,1} <0,001	42,3±2,67 P _{2,1} <0,001	5,75±0,22 P _{2,1} =0,001
ССЗ (n=80)	3	0,694±0,0290 P _{3,1} =0,892	0,041±0,0038 P _{3,1} =0,942	0,067±0,006 P _{3,1} =0,66	0,0128±0,001 P _{3,1} =0,26	0,020±0,004 P _{3,1} =0,49	11,3±1,05 P _{3,1} <0,004	38,3±0,86 P _{3,1} <0,001	5,40±0,076 P _{3,1} =0,001
СД (n=18)	4	0,733±0,055 P _{4,1} =0,048	0,041±0,058 P _{4,1} =0,965	0,051±0,006 P _{4,1} =0,553	0,0094±0,001 P _{4,1} =0,111	0,013±0,005 P _{4,1} =0,011	11,2±1,58 P _{4,1} <0,001	38,5±1,72 P _{4,1} =0,001	5,66±0,254 P _{4,1} =0,007
Прочие заболевания (n=7)	5	0,802±0,121 P _{5,1} =0,133	0,032±0,011 P _{5,1} =0,497	0,033±0,012 P _{5,1} =0,048	0,080±0,0020 P _{5,1} =0,088	0,011±0,0026 P _{5,1} =0,011	8,86±2,94 P _{5,1} =0,329	36,9±0,71 P _{5,1} <0,001	5,88±0,257 P _{5,1} =0,005

Содержание ДК, ГЛ и МДА, выраженное в нмоль/мл, было увеличено во всех группах больных по отношению к здоровым людям от 22 до 120%, причем самые высокие величины были характерны для группы больных катарактой на фоне ХОБЛ (табл. 1).

Наиболее высокое содержание в крови начальных продуктов свободно-радикального окисления липидов – ДК, конъюгированных диенов и кетодиенов также было выявлено у больных катарактой на фоне ХОБЛ. Содержание более поздних продуктов - ГЛ и МДА не имело различий между группами больных. (табл. 1).

Среди определяемых в крови провоспалительных интерлейкинов только содержание ИЛ-18 было достоверно увеличено в 1,6-2,1 раза во всех группах больных с катарактой по отношению к здоровым людям. Статистически значимое увеличение ИЛ-8 было характерно для больных катарактой с ССЗ (в 2,9 раза) и прочими заболеваниями (в 1,6 раза), а содержание ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 не имело статистически значимых различий между группами. Содержание СРБ в обследуемых группах также практически не различалось (табл. 2).

Метод-УФ спектроскопии высокочувствителен и позволяет анализировать липидные экстракты из слезной и внутриглазной жидкостей. Получить

внутриглазную жидкость у здоровых людей невозможно. Поэтому в этой группе материалом для исследования явилась слезная жидкость.

Таблица 2.

Содержание интерлейкинов и CRP в плазме крови в обследованных группах

Группы	№ п/п	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-18	CRP
Здоровые люди (n=64)	1	2,36±0,33	4,30±0,67	4,23±0,67	157±16	3,12±0,32
ХОБЛ (n=17)	2	2,16±0,38 P _{2,1} >0,802	6,58±1,58 P _{2,1} =0,224	3,75±0,64 P _{2,1} =0,519	248±18 P _{2,1} <0,001	3,42±0,68 P _{2,1} >0,664
Сердечно-сосудистые (n=60)	3	3,15±0,49 P _{3,1} =0,178	12,6±1,68 P _{3,1} <0,001	6,48±0,43 P _{3,1} =0,219	333±26 P _{3,1} <0,001	3,19±0,36 P _{3,1} >0,836
Сахарный (n=13)	4	1,84±0,37 P _{4,1} =0,297	7,58±2,07 P _{4,1} =0,164	4,76±0,87 P _{4,1} =0,775	275±29 P _{4,1} =0,002	3,71±0,75 P _{4,1} =0,466
Прочие заболевания (n=6)	5	3,81±1,26 P _{5,1} =0,308	6,96±0,91 P _{5,1} =0,037	4,62±1,03 P _{5,1} =0,865	309±71 P _{5,1} =0,08	3,53±1,72 P _{5,1} =0,821

Содержание неокисленных липидов (E_{204нм}) во внутриглазной жидкости у больных ХОБЛ и ССЗ и СД по отношению к слезной жидкости здоровых людей было ниже в 5,5 1,4 и 3,9 раза ниже, соответственно (табл. 3).

Таблица 3.

Показатели окисленности липидов в слезной и внутриглазной жидкостях в обследованных группах

Группы	№ п/п	204нм	233нм	233/204	278нм	278/204	ДК (нмоль /мл)
Слезная жидкость							
Здоровые люди n=30)	1	1,39±0,113	0,087±0,014	0,076±0,010	0,0258±0,0055	0,0213±0,0039	2,24±0,21
Внутриглазная жидкость (больные с катарактой)							
ХОБЛ (n=12)	2	0,25±0,049 P _{2,1} <0,001	0,104±0,042 P _{2,1} =0,72	0,424±0,128 P _{2,1} <0,002	0,0292±0,0056 P _{2,1} =0,672	0,1261±0,0240 P _{2,1} <0,001	4,11±1,64 P _{2,1} =0,28
Сердечно-сосудистые заболевания (n=13)	3	1,01±0,112 P _{3,1} =0,021 P _{3,2} <0,001	0,119±0,051 P _{3,1} =0,23 P _{3,2} =0,32	0,186±0,032 P _{3,1} =0,002 P _{3,2} =0,082	0,0036±0,0152 P _{3,1} =0,51 P _{3,2} =0,04	0,0241±0,0036 P _{3,1} =0,61 P _{3,2} =0,056	4,57±1,04 P _{3,1} =0,05 P _{3,2} =0,83
Сахарный диабет (n=7)	4	0,36±0,143 P _{4,1} <0,001 P _{4,2} =0,006	0,132±0,070 P _{4,1} =0,559 P _{4,2} =0,737	0,236±0,084 P _{4,1} =0,155 P _{4,2} =0,215	0,0215±0,0071 P _{4,1} =0,635 P _{4,2} =0,657	0,0786±0,0202 P _{4,1} =0,124 P _{4,2} =0,153	5,11±2,7 P _{4,1} =0,341 P _{4,2} =0,760

Содержание во внутриглазной жидкости окисленных форм липидов (E_{233нм} и E_{278нм}) во всех группах больных с катарактой не имело достоверных различий с их содержанием в слезной жидкости здоровых людей. В отличие

от этого, с учетом существенно более низкого содержания неокисленных липидов во внутриглазной жидкости у больных с катарактой относительные показатели (E_{233nm}/E_{204nm} и E_{278nm}/E_{204nm}), характеризующие отношение содержания окисленных и неокисленных форм липидов, во всех группах больных были в 2,5-5,5 раза выше. Исключение составили больные катарактой на фоне ССЗ у которых показатель E_{278nm}/E_{204nm} во внутриглазной жидкости не имел достоверных различий с аналогичным показателем в слезной жидкости здоровых людей (табл. 3).

Выводы. Катаракта чаще развивалась на фоне ССЗ. Окислительный стресс может являться фактором, способствующим развитию катаракты у больных ХОБЛ, ССЗ и СД, причем наиболее высокое содержание в крови начальных продуктов свободнорадикального окисления липидов – ДК, конъюгированных диенов и кетодиенов характерно для больных катарактой на фоне ХОБЛ. Содержание более поздних продуктов - ГЛ и МДА не имеет различий между группами больных. Повышенное содержание провоспалительных ИЛ-8 и ИЛ-18 в группах больных указывает на возможную роль воспаления в развитии катаракты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Королева И.А., Егоров Е.А. Возрастная катаракта: профилактика и лечение // РМЖ. Серия Клиническая офтальмология. 2018. №4. С. 194-198. DOI:10.21689/2311-7729-2018-18-4-194-198
2. Феоктистова Н.А., Штарберг М.А., Бородин Е.А. Липиды крови, печени и головного мозга и их окислительная модификация у крыс, получавших на протяжении жизни рацион, обогащенный соей // Дальневосточный медицинский журнал. 2017. №4. С.73-77.
3. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство / под ред. О.Г. Хурцилава, Н.Н. Плужников, Я.А.Накатис. СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. 340 с. ISBN 978-5-89588-048-7
4. Borodin E.A., Shtarberg M.A., Prikhodko A.G., Kolosov V.P., Perelman J.M. Modified noninvasive method of study of the oxidation of lipids of airways // Der Pharma Chemica. 2015. Vol.7 (11). P.186-192.

П.Е. Бородин, аспирант, **Л.А. Нагиева**, аспирант

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ COVID-19

Введение. 6 мая 2023г. ВОЗ отменила статус пандемии COVID-19 (<https://www.rbc.ru/society/05/05/2023/645503499a79477d05bf2bb4>). Вместе с тем это не означает, что коронавирус перестал представлять угрозу. В мире фиксируются новые случаи заболевания, нередко уносящие жизни людей. Кроме этого в результате перенесенного заболевания в организме возникают изменения со стороны различных систем, получившие название постковидного синдрома, к которым относятся проявления со стороны центральной нервной системы [3] и органа зрения [5]. Воспаление и окислительный стресс рассматриваются в качестве важных патогенетических механизмов в развитии COVID-19 [1].

Цель исследования – выяснить интенсивность окислительного стресса и воспаления у неврологических и офтальмологических больных на фоне COVID-19.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 83 неврологических больных (ишемические инсульты, энцефалопатии, радикулопатии, полинейропатии, параплегии, люмбоишиалгии), среди которых у 43 был выявлен COVID-19, а 40 были SARS-Cov2 негативными (контрольная группа) а также 84 офтальмологических больных с катарактой, глаукомой, диабетической ретинопатией, эпиретинальной мембраной, гемофтальмом и некоторыми другими заболеваниями. Из этого числа у 50 был выявлен COVID-19, а 34 были SARS-Cov2 негативными (контрольная группа), 26 здоровых людей человек без клинических признаков острых и хронических заболеваний, сопоставимых по возрасту и полу, обследованы на содержание в крови и слезной жидкости окисленных форм липидов, а 64 на содержание провоспалительных интерлейкинов. В плазме крови и слезной жидкости (у офтальмологических больных) определяли содержание окисленных форм липидов на основании регистрации УФ-спектров поглощения липидных экстрактов, а именно диеновых конъюгатов (ДК) по поглощению при 233нм, конъюгированных триенов и кетодиенов по поглощению при 278нм. Рассчитывали относительные показатели: отношение поглощения окисленных форм липидов к неокисленным $E_{233\text{нм}}/E_{204\text{нм}}$ и $278\text{нм}/E_{204\text{нм}}$ [2]. Кроме перечисленных показателей определяли содержа-

ние гидроперекисей липидов (ГЛ) по способности окислять ионы Fe^{2+} [4]. Содержание интерлейкинов и С-реактивного белка определяли методом ИФА, используя диагностикумы фирмы «Вектор Бест».

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты определения содержания продуктов окисления липидов в плазме крови в обследованных группах приведены в таблице 1.

Таблица .1

Показатели окисленности липидов плазмы крови в обследованных группах

Группы	№ п/п	204нм	233нм	233/204	278нм	278/204	ДК (нмоль/мл)	ГЛ (нмоль/мл)
Здоровые Люди (n=26)	1	0,586± 0,046	0,030± 0,035	0,057± 0,0076	0,013 ±0,002	0,0212± 0,0025	5,69± 0,665	27,5± 1,73
Неврологические больные								
Контроль (n=40)	2	0,583± 0,034 P _{2,1} = 0,243	0,063± 0,0071 P _{2,1} < 0,001	0,109± 0,0087 P _{2,1} < 0,001	0,023± 0,0025 P _{2,1} < 0,001	0,044± 0,0036 P _{2,1} < 0,001	12,0± 1,36 P _{2,1} < 0,001	74,8± 10,4 P _{2,1} < 0,001
COVID-19 (n=43)	3	0,542± 0,0026 P _{3,1} = 0,585 P _{3,2} = 0,262	0,053± 0,006 P _{3,1} = 0,002 P _{3,2} = 0,281	0,099± 0,0078 P _{3,1} < 0,001 P _{3,2} = 0,441	0,020± 0,0021 P _{3,1} = 0,006 P _{3,2} = 0,350	0,039± 0,0032 P _{3,1} < 0,001 P _{3,2} = 0,607	10,1± 1,71 P _{3,1} =0,002 P _{3,2} =0,281	70,7± 3,54 P _{3,1} <0,001 P _{3,2} =0,705
Офтальмологические больные								
Контроль) (n=34)	4	0,505± 0,0230 P _{4,1} = 0,243	0,031± 0,0024 P _{4,1} = 0,905	0,063± 0,045 P _{4,1} = 0,792	0,011± 0,0013 P _{4,1} = 0,339	0,0215± 0,0035 P _{4,1} = 0,901	5,88± 0,455 P _{4,1} < 0,905	58,3± 1,18 P _{4,1} < 0,001
COVID-19 (n=50)	5	0,540± 0,018 P _{5,1} = 0,585 P _{5,4} = 0,216	0,051± 0,002 P _{5,1} < 0,001 P _{5,4} < 0,001	0,099± 0,0062 P _{5,1} < 0,001 P _{5,4} < 0,001	0,023± 0,001 P _{5,1} < 0,001 P _{5,4} < 0,001	0,0450± 0,0038 P _{5,1} < 0,001 P _{5,4} < 0,001	9,70± 0,467 P _{5,1} < 0,001 P _{5,4} < 0,001	78,1± 2,63 P _{5,1} < 0,001 P _{5,5} <0,001

Содержание неокисленных форм липидов (204 нм), не различалось во всех обследованных группах. В отличие от этого содержание всех окисленных форм липидов у больных неврологическими заболеваниями вне зависимости от инфицированием SARS-Cov2, было достоверно выше по сравнению с группой здоровых людей в 1,7-2 раза. Гидроперекиси липидов в группах больных были увеличены более чем в 2,5 раза. В то же время, не выявлено достоверных различий между неврологическими больными с COVID-19 и без него (табл. 1).

В группах офтальмологических больных за исключением гидроперекисей липидов, содержание которых в контрольной группе было достоверно увеличено более чем в 2 раза по отношению к здоровым людям, содержание других окисленных липидов, не различалось между контрольной группой и здоровыми людьми. В отличие от этого содержание всех окисленных форм липидов у больных офтальмологическими заболеваниями и COVID-19 было достоверно выше по сравнению с группой здоровых людей и контрольной группой. в 1,4-2,8 раза. Особенно сильно были увеличены гидроперекиси липидов (табл. 1).

Содержание неокисленных липидов в слезной жидкости офтальмологических больных достоверно снижалось по отношению к здоровым людям в 1,45 раза у SARS-Cov2 негативных больных и в 2 раза у больных с COVID-19. Единственное достоверное различие в содержании в слезной жидкости SARS-Cov2 негативных больных окисленных липидов состояло в увеличении индекса 233/204, отражающего отношение диеновых конъюгатов к неокисленным липидам. В отличие от этого, в группе больных с COVID-19 относительные индексы 233/204 и 278/204, а также абсолютное содержание диеновых конъюгатов в слезной жидкости имели достоверные различия со здоровыми людьми и были увеличены в 3-4,4 раза. Достоверных различий в определяемых показателях между контрольной группой больных и больных с COVID-19 не установлено (табл. 2).

Таблица 2.

Показатели окисленности липидов в слезной жидкости в обследованных группах

Группы	№ п/п	204нм	233нм	233/204	278нм	278/204	ДК (нмоль /мл)
Здоровые люди (n=26)	1	0,933± 0,335	0,087± 0,014	0,076± 0,010	0,0258± 0,0055	0,0213± 0,0039	2,24± 0,21
Контроль (n=29)	2	0,642± 0,089 P _{2,1} = 0,040	0,164± 0,051 P _{2,1} = 0,160	0,285± 0,0618 P _{2,1} = 0,007	0,0311± 0,0070 P _{2,1} = 0,535	0,0757± 0,0140 P _{2,1} = 0,081	4,52± 0,898 P _{2,1} = 0,142
COVID-19 (n=10)	3	0,469± 0,10381 P _{3,1} = 0,004 P _{3,2} = 0,216	0,119± 0,018 P _{3,1} = 0,185 P _{3,2} = 0,481	0,286± 0,0271 P _{3,1} < 0,001 P _{3,2} = 0,986	0,0373± 0,0044 P _{3,1} = 0,113 P _{3,2} = 0,477	0,0921± 0,0094 P _{3,1} < 0,001 P _{3,2} = 0,339	6,57± 1,15 P _{3,1} = 0,014 P _{3,2} = 0,175

Особенно резко было увеличено содержание ИЛ-6 - с 2,36±0,33 пг/мл в группе здоровых людей до 18,6±5,7 пг/мл у SARS-Cov2 негативных неврологических больных (в 8 раз) и до 66,7±14,7 пг/мл у SARS-Cov2 позитив-

ных больных (в 28 раз). Достоверные различия в содержании интерлейкинов также установлены между двумя группами неврологических больных. В частности, у больных с COVID-19 содержание провоспалительного ИЛ-6 было выше в 3,6 раза, а противовоспалительного ИЛ-10 ниже в 1,8 раза при сравнении с SARS-Cov2 негативными неврологическими больными.

При исследовании содержания интерлейкинов в крови в обследованных группах установлено достоверное резкое увеличение провоспалительных ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и противовоспалительного ИЛ-10 в крови больных неврологическими заболеваниями по отношению к здоровым людям (табл. 3).

Таблица 3.

Содержание интерлейкинов в плазме крови в обследованных группах (пг/мл)

Группы	№ п/п	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-18
Здоровые люди (n=44)	1	2,36±0,33	4,30±0,67	4,23±0,67	157±16
Неврологические больные					
Контроль (n=15)	2	18,6±5,7 P _{2,1} =0,014	24,9±5,12 P _{2,1} =0,0012	16,1±2,7 P _{2,1} <0,001	445±102 P _{2,1} =0,0025
COVID-19 (n=17)	3	66,7±14,7 P _{3,1} =0,0013 P _{3,2} =0,014	20,7±0,97 P _{3,1} <0,001 P _{3,2} =0,428	8,90±1,41 P _{3,1} =0,0067 P _{3,2} =0,030	357±57 P _{3,1} =0,0033 P _{3,2} =0,228
Офтальмологические больные					
Контроль (n=28)	2	5,73±0,66 P _{2,1} <0,001	6,97±1,02 P _{2,1} =0,271	3,92±0,71 P _{2,1} =0,702	266±23 P _{2,1} <0,001
COVID-19 (n=51)	3	7,78±1,56 P _{5,1} =0,0013 P _{5,4} =0,232	26,2±3,28 P _{5,1} <0,001 P _{5,4} =<0,001	5,19±0,69 P _{5,1} =0,318 P _{5,4} =0,248	260±25 P _{5,1} <0,001 P _{5,4} =0,859

Содержание окисленных форм липидов и интерлейкинов в крови больных зависело от нозологической формы заболевания и было выше у больных с ишемическим инсультом в сравнении с прочими неврологическими заболеваниями. В частности, в группе SARS-Cov2+ у больных с инсультом оно составило 86,0±5,05 нмоль/мл, а при прочих неврологических заболеваниях 68,3±4,87 нмоль/мл. В группе SARS-Cov2 величины составили 81,4±10,4 нмоль/мл и 69,8±10,1 нмоль/мл, соответственно.

Среди обследованных больных были двое с сепсисом с очень высокими величинами определяемых показателей. У одного из них содержание диеновых конъюгатов достигало 46 нмоль/мл, гидроперекисей липидов 409 нмоль/мл, ИЛ-6 50,4 пг/мл, а ИЛ-18 887 пг/мл.

При исследовании содержания интерлейкинов в крови у офтальмологических больных установлено достоверное увеличение провоспалительных

ИЛ-6, ИЛ-18 в контрольной группе по отношению к здоровым людям в 2,4 и 1, 7 раза, соответственно. В группе больных с COVID-19 содержание ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 было достоверно увеличено по отношению к здоровым людям, а ИЛ-8 и к SARS-Cov2 негативным больным. Достоверных изменений в содержании противовоспалительного ИЛ-10 не выявлено (табл. 3).

У неврологических SARS-Cov2 негативным по отношению к SARS-Cov2 негативным офтальмологическим больных содержание всех определяемых интерлейконов в 2-4 раза выше. Единственное различие между группами с COVID-19 касается ИЛ-6, которое у неврологических больных в 8,6 раза выше.

Выводы. У больных неврологическими и офтальмологическими заболеваниями содержание в крови окисленных липидов провоспалительных интерлейкинов увеличено по отношению к здоровым людям. Содержание окисленных форм липидов практически не изменяется при присоединении COVID-19, провоспалительного ИЛ-6 достоверно возрастает, а противовоспалительного ИЛ-10 снижается. В глазной жидкости офтальмологических больных содержание окисленных форм липидов достоверно увеличено по отношению к здоровым людям. Присоединение COVID-19 сопровождается достоверным дополнительным возрастанием содержания окисленных форм липидов и провоспалительных интерлейкинов в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г., Олефир Ю.В., Газданова А.А. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19 // Российский медицинский журнал. 2020. Т.26, №4. С. 244–247.
2. Феоктистова Н.А., Штарберг М.А., Бородин Е.А. Липиды крови, печени и головного мозга и их окислительная модификация у крыс, получавших на протяжении жизни рацион, обогащенный соей // Дальневосточный медицинский журнал. 2017. №4. С.73-77.
3. Collantes MEV, Espiritu AI, Sy MCC, Anlacan VMM, Jamora RDG. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis // Can J Neurol Sci. 2021. Vol.48(1). P. 66-76.
4. Borodin E.A., Shtarberg M.A., Prikhodko A.G., Kolosov V.P., Perelman J.M. Modified noninvasive method of study of the oxidation of lipids of airways // Der Pharma Chemica. 2015. Vol.7(11). P. 186-192.
5. Kharel Sitaula R., Khatri A., Janani M.K., Mandage R., Sadhu S., Madhavan H.N., Upadhyay M.P., Biswas J. Unfolding COVID-19: Lessons-in-Learning in Ophthalmology // Clin Ophthalmol. 2020. Vol.14. P. 2807-2820.

Е.А. Бородин¹, д-р мед. наук, проф., **Т.В. Заболотских**¹, д-р мед. наук, проф., **А.В. Моисеева**², ученица 10 класса

¹Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

²МОАУ гимназия 8, г. Райчихинск, Амурская область

ШТАММОСПЕЦИФИЧНАЯ ПЦР-ДИАГНОСТИКА ГРИППА А И COVID-19

Введение. Грипп представляет острое респираторное вирусное заболевание, вызываемое вирусами гриппа и выделяющееся среди острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у людей из-за возможного тяжёлого течения болезни [5]. Наибольшую опасность представляет вирус гриппа А, имеющий природный резервуар и способный вызывать эпидемии и пандемии. COVID-19 потенциально тяжёлая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 [4]. Геномы вируса гриппа А и коронавируса представлены одноцепочной (+) РНК и (–) РНК, соответственно, сегментированы и кодируют по несколько белков. Оба вируса склонны к частым мутациям и возникновению новых штаммов [1]. Постановка диагноза гриппа и COVID-19 основана на результатах проведения ПЦР, однако распространенные в России сегодня диагностикумы, как правило, не позволяют различать отдельные штаммы вирусов [2, 3]. Для этого необходимы праймеры специфичные к фрагментам РНК, различающимся у отдельных штаммов [6].

Цель работы – создание методами *in silico* праймеров для дифференцированной ПЦР-диагностики гриппа и COVID-19, вызываемых различными штаммами вирусов гриппа А и SARS-CoV-2.

Материал и методы исследования. В качестве гена-мишени для создания праймеров в случае вируса гриппа А был выбран ген нейраминидазы, а в случае SARS-CoV-2 ген S-белка. Были выбраны три штамма вируса гриппа А (H1N1 H2N2 и H5N1) и пять штаммов вируса SARS-CoV-2 (альфа, бета, гамма, дельта и омикрон). Информацию о первичных структурах генов нейраминидазы и S-белка указанных штаммов вирусов брали в базе данных Национального центра биотехнологической информации США (*National Center for Biotechnological Information, NCBI*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). В случаях, когда информация о первичной структуре генов S-белка у данного штамма отсутствовала брали информацию о нуклеотидной последовательности целого генома и из нее выделяли сегмент, кодирующий S-белок с помощью разра-

ботанной нами утилиты. Реверсивные последовательности генов получали с помощью утилиты Sequence Manipulation Suite Reverse Complement https://www.bioinformatics.org/sms2/rev_comp.html. Поиск праймеров к генам нейраминидазы и S-белка осуществляли с помощью программного обеспечения Primer-BLAST NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>. Парные и множественные выравнивания нуклеотидных последовательностей генов и праймеров осуществляли в базе данных последовательностей UNIPROT с помощью алгоритма Align <https://www.uniprot.org/align>. Прямые и обратные праймеры к генам S-белка указанных штаммов вируса получали с помощью программного обеспечения Primer-BLAST NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>.

Результаты исследования. В базе данных NCBI найдены нуклеотидные последовательности генов нейраминидазы трех штаммов вируса гриппа А - H1N1, H2N2 и H5N1. В случае вируса SARS-CoV-2 найдена нуклеотидная последовательность генов S-белка альфа штамма. Для остальных штаммов были найдены полногеномные последовательности, из которых были выделены выделяли участки, кодирующие S-белок. Прямые и обратные праймеры к генам нейраминидазы и S-белка были получены с помощью программного обеспечения Primer-BLAST NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>. Для каждого штамма были получены по 10 пар прямых и обратных праймеров. Приводится полная характеристика праймера, включающая его первичную структуру, длину (по умолчанию 20 нуклеотидов), начальную и конечную точки (положения в нуклеотидной последовательности гена), температуру плавления, Gc% (суммарное процентное содержание гуанозина и цитозина) При проведении ПЦР используются оба праймера — прямой и обратный. В случае вируса гриппа А обратный праймер садится на обратную (смысловую, + РНК) последовательность.

Таблица.

Первая пара праймеров для выбранных штаммов вируса гриппа А

Штамм	Прямой праймер	Обратный праймер
H1N1	CAGGAGCCCATATCGAACCC	CTTTGGGTCGCCCTCTGATT
H2N2	CAGGAGCCCATATCGAACCC	CTTTGGGTCGCCCTCTGATT
Y5N1	AGGAGTCGGAATGCGTTTGT	TCTGTCGTCGTTTCTGGGTG

Оценку различий выбранных праймеров проводили путем множественного выравнивания.

Попарное выравнивание прямого праймера H1N1 с геном нейраминидазы H2N2 (-) РНК:

Праймер H2N2	G C A C T C G G G C A G G G G A C C A C A C T A G A C A A C A A C A T T C A A A T G A C A C A A T A C A T G A T A G A A T C C C A	10
Праймер H2N2	T A T C G A A C C C T A T T A A T G A A T G A G T T G G G T G T T C A T T T C A T T T A G G A A C C A G G C A A G T G T G T G T A	20

Попарное выравнивание обратного праймера H1N1 с геном нейраминидазы H2N2 (+) РНК:

Праймер H2N2	A C C A C C A A T G A C T T T G A A A G T T T C A T A A C C T G A G C G T A A A T C C T T G C T G A T C G T T C T T C C C A T C C A	0
Праймер H2N2	C A C G T C A T C T C C A T T G T C A A A G G C C C A G C C T T T C A C T C T T G G T C G G C C C T C T C T G A T T T A G G A T T	20
Праймер H2N2	C C T G C A A T T A C T A T T G C T A G A T C T G T C G T C G T T T C T G G G T G T G T C G C C A A C A A G C C C T G A G C A C A C	20

Оба праймера не гибридизуются. ПЦР не возможна. Штамм не выявляется.

Аналогичным образом было показано, что праймеры к гену нераминидазы штаммов H2N2 и H5N1 выявляют только свой штамм.

В случае гена S-белка вируса SARS-CoV-2 подбор праймеров оказался сложнее. На рисунке приведены результаты множественного выравнивания первичных структур гена нейраминидазы (слева) и S-белка (справа), свидетельствующие о выраженных различиях нуклеотидных последовательностей гена нераминидазы и высокой идентичности нуклеотидных последовательностей гена S-белка у выбранных штаммов вирусов.

Align results

Overview Trees Percent Identity Matrix

BLAST Align Map IDs Download Add

Percent Identity Matrix

NC_007382.1	100.00%	50.69%	50.87%
NC_026434.1	50.69%	100.00%	86.99%
AY575883.2	50.87%	86.99%	100.00%

Align results

Overview Trees Percent Identity Matrix Text Output

BLAST Align Map IDs Download Add Resubmit

Percent Identity Matrix

дельта	100.00%	100.00%	98.64%	98.87%	98.74%
омикрон	100.00%	100.00%	98.64%	98.87%	98.74%
альфа	98.64%	98.64%	100.00%	99.61%	99.55%
бета	98.87%	98.87%	99.61%	100.00%	99.66%
гамма	98.74%	98.74%	99.55%	99.66%	100.00%

Это обстоятельство оказалось серьезным препятствием при подборе праймеров, специфичных к штаммам вируса SARS-CoV-2. Для каждого штамма пришлось подбирать праймеры из предлагаемых десяти пар, чтобы они не гибридизовались друг с другом и специфично гибридизовались с геном S-белка только своего штамма.

Созданные праймеры могут быть использованы для создания диагностикумов, предназначенных для дифференцированной штаммо-специфичной ПЦР-диагностики гриппа А и COVID-19. В более широком смысле слова предлагаемый нами алгоритм позволяет создавать праймеры к штаммам самых различных вирусов, вызывающих заболевания человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варианты SARS-Cov2
https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%92%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%B0%D0%BD%D1%82%D1%8B_SARS-CoV-2&oldid=127124303
2. Вирус гриппа А/В, качественное определение РНК (Influenza virus A/B, quality, RNA). Определение РНК вируса гриппа в мазке эпителиальных клеток ротоглотки и носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени.
<https://www.invitro.ru/moscow/library/bolezni/35359/?ysclid=ld9k88thky779406268>
3. Диагностика коронавируса COVID-19 <https://www.invitro.ru/moscow/library/bolezni/koronavirus/26234/?ysclid=ld9m4hxxg2047543264>
4. Коронавирусы <https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9A%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D1%80%D1%83%D1%81%D1%8B&oldid=127447712>
5. Литусов Н.В. Вирусы гриппа. Иллюстрированное учебное пособие. Екатеринбург: УГМУ, 2018. 22 с.
6. Primer (molecular biology) [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Primer_\(molecular_biology\)&oldid=1132983434](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Primer_(molecular_biology)&oldid=1132983434)

WEB-ресурсы

1. Национальный центр биотехнологической информации США (*National Center for Biotechnological Information, NCBI*) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
2. UniProt - открытая база данных последовательностей белков.
<https://www.uniprot.org/>

О.А. Танченко, канд. мед. наук, **С.В. Нарышкина**, д-р мед. наук
Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из актуальных проблем современной медицины. Немаловажным остается вопрос влияния на клиническое течение ХОБЛ ряда коморбидных патологий, в частности, метаболического синдрома, частота встречаемости которого у больных ХОБЛ по всему миру варьирует в пределах 22-60,9%. Предполагается, что системное воспаление, воздействие гормонов жировой ткани и отсутствие физической активности являются основными механизмами, лежащими в основе взаимосвязи ХОБЛ и метаболического синдрома. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, на нашей планете насчитывается более 1,6 млрд лиц, имеющих избыточную массу тела, и более 500 млн человек, страдающих ожирением. В настоящее время частота тромбозов среди причин смертности ХОБЛ достигает 29% [4, 5].

Системное воспаление считается одним из ключевых патогенетических механизмов, которые может быть ответственным за прогрессирование коморбидных состояний при ХОБЛ. Гормональноактивная жировая ткань контролирует воспалительный процесс, приводят к нарушению баланса между провоспалительными (лептин, резистин, фактор некроза опухоли- α) и противовоспалительными (ИЛ-10, адипонектин, оментин) адипоцитокинами, активируя сигнальные пути воспалительных реакций [3, 4]. Установлено, что не только фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), способствует высвобождению лептина из жирового депо, но и сам по себе лептин может усиливать продукцию провоспалительных цитокинов [1, 4]. Изучение механизмов взаимодействия системных воспалительных реакций, ассоциированных с ХОБЛ у пациентов с сопутствующим метаболическим синдромом позволит совершенствовать методы профилактики и лечения осложнений данной коморбидной патологии.

Целью работы является изучение особенностей провоспалительного и противовоспалительного адипоцитокинового профиля у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и метаболическим синдромом.

Материал и методы исследования. В исследование включено 92 пациента ХОБЛ средней степени тяжести (GOLD, 2021): 1-я группа включала 48

пациентов ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом. Средний возраст был равен $53,4 \pm 1,17$ года, мужчины составили 61,7 %, женщины - 38,3%, индекс массы тела (ИМТ) - $36,31 \pm 2,71$ кг/м². Объем талии у мужчин в среднем был равен $106,4 \pm 6,12$ см, у женщин $103,7 \pm 5,24$ см. 2-я группа состояла из 44 пациентов ХОБЛ с нормальной массой тела. Исследуемые группы достоверно не различались по возрасту, половому составу, числу регулярных курильщиков, индексу курения. Гипертоническая болезнь во 1-й группе также встречалась достоверно чаще, чем в 2-й: 39 (81,3%) и 16 (36,5%) соответственно ($\chi^2 = 15,098$; $p = 0,0001$). Концентрация лептина, резистина и адипонектина исследовалась в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью соответственно стандартных наборов ELISA, «Mediagnost» и ELISA «Biovendor». Уровень эндотелина-1 определялся методом иммуноферментного анализа с высокой чувствительностью с использованием тест-систем фирмы BIOMERICA. Исследование содержания уровня цитокинов - интерлейкинов (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), содержания фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), осуществлялось с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» методом иммуноферментного анализа.

Результаты исследования. При дообследовании группы больных с коморбидным течением ХОБЛ и метаболического синдрома, ожирение I степени диагностировано у 27 пациентов (43,5%), ожирение II степени - у 23 больных (37,1%), ожирение III степени - у 12 пациентов (19,4%). Стаж курения свыше одного года отметил 61 пациент (98,4%). У пациентов 1-й группы с коморбидным течением наблюдалось значительное повышение уровней лептина в 1,8 раза, резистина в 1,5 раза и снижение концентрации адипонектина в 1,2 раза по сравнению со 2-й группой.

Известно, что лептин играет значимую роль в энергетическом балансе и его генетический дефект вызывает ожирение. На сегодняшний день известно, что лептин может играть значимую роль в активизации воспалительного процесса [4]. Интересно отметить, что рецепторы двух основных адипокинов - лептина и адипонектина имеются в периферических тканях, включая легкие. Таким образом, между ХОБЛ и жировой тканью существуют физиологически и клинически значимые перекрестные связи. Нами выявлены в 1 группе отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем маркеров воспаления (лептин и ИЛ-6) в сыворотке крови и снижением скорости форсированного выдоха за 1 секунду ($r = -0,67$; $p = 0,008$ и $r = -0,57$; $p = 0,006$ соответственно).

По данным нашего исследования в 1-й группе пациентов нами зафиксированы более высокие уровни медиаторов воспаления (ФНО- α и ИЛ-6), что возможно привело к достоверному увеличению частоты обострений основного заболевания в год в 1-й группе. Интересно отметить, что ФНО- α является ключевым провоспалительным фактором, связывающим субклиническое воспаление при ХОБЛ с абдоминальным ожирением-основным компонентом метаболического синдрома [1, 2, 3]. Число обострений ХОБЛ в год было достоверно выше ($p=0,0002$) у больных 1-й группы 2,73 (2,43; 5,68) по сравнению с пациентами 2-й группы - 1,53 (1,39; 1,89). У пациентов 1-й группы была более выраженная одышка в покое. Имеются данные, что у пациентов с ХОБЛ и абдоминальным ожирением воспаление жировой ткани связано с относительной гипоксией вследствие снижения кровоснабжения жировой ткани и уменьшения оксигенации областей с крупными адипоцитами, что провоцирует усиления воспалительного процесса [2].

По шкале mMRC выраженность одышки была достоверно интенсивней в 1-й группе, чем во 2-й: 2,25 (1,75;3,11) и 1,47 (1,21;2,17) баллов соответственно ($p=0,0001$). Результаты оценочного теста САТ также были достоверно более высокими в случаях коморбидности в 1-й группе пациентов 22,25 (17,35;25,17) баллов и 9,35 (7,81;13,24) баллов соответственно ($p=0,0001$). Показатели теста с 6-мин ходьбой у пациентов 1-й группы наоборот были более низкими ($p=0,073$) по сравнению с больными 2-й группы 362,87 (344,81;389,53) м и 447,63 (433,39;463,25) м соответственно. Значения SpO₂ у больных 1-й группы имели тенденцию к снижению: 95,37 (93,75;97,82) % и 96,26 (94,81;98,92) % соответственно. Индекс висцерального ожирения (VAI), являющийся маркером кардиометаболического риска в 1-й группе был достовернее выше, чем во 2-й составив соответственно 3,84 (2,79;3,92) и 1,86 (1,62;2,38).

Полученные нами результаты показали, что изменение уровня интерлейкинов у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и метаболическим синдромом по сравнению с группой контроля, были однонаправленные и характеризовались увеличением синтеза как провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , сосудистого эндотелиального фактора роста), так и противовоспалительных - ИЛ-4, ИЛ-10. При этом, у пациентов 1-й группы нами выявлено более выраженное повышение (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α). Выраженные коэффициенты корреляций были получены между показателями ИЛ-6 и уровнями лептина, индексом инсулинорезистентности в 1-й группе пациентов.

Имеются данные, что инсулинорезистентность, прогрессирующая при метаболическом синдроме, вызывает последующее воспаление за счет повышения уровня свободных жирных кислот и нарушения противовоспалительных свойств инсулина, сопровождающееся стимуляцией секреции лептина адипоцитами [2, 4, 5]. Показатель ФНО- α в 1-й группе пациентов имел более тесные корреляции с индексом массы тела и гликированным гемоглобином A1C. Увеличение показателя эндотелина-1 происходило у пациентов 1-й группы параллельно с повышением триглицеридов и систолического артериального давления, а также уровня сосудистого эндотелиального фактора роста.

Выводы. Таким образом, сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациентов позволяет выявить более значимое влияние провоспалительных гормонов жировой ткани ФНО- α на коморбидное течение ХОБЛ и метаболического синдрома в виде утяжеления течения основного заболевания с частыми обострениями, ухудшения параметров бронхиальной проходимости, высокой активности показателей воспаления, снижения толерантности к физической нагрузке и увеличения показателей кардиометаболического риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Танченко О.А., Нарышкина С.В. Особенности иммунного статуса у больных с метаболическим синдромом // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. №2. С. 20-23.
2. Кытикова О.А., Антонюк М.В. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. 2021. Т. 18. С. 303-312.
3. Танченко О.А., Нарышкина С.В. Ожирение, метаболические нарушения и артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких: современные представления о коморбидности. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып. 67. С. 83-92.
4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. 2022. №32(3). С. 356-392.
5. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment / Z. Aisanov, S. Avdeev, V. Arkhipov et al. // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018. Vol.8(13). P. 183-187.

Н.Л. Перельман, канд. мед. наук

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К СИСТЕМАТИЗАЦИИ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Введение. Определение фенотипических особенностей бронхиальной астмы (БА) является требованием времени, так как персонализированная медицина на основании отбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов) предусматривает использование ряда диагностических тестов и при подтверждении предполагаемого фенотипа – таргетную терапию и персонифицированные методы профилактики. Оценка связанного со здоровьем качества жизни (КЖ) пациентов с астмой в отношении соматических симптомов и социально-демографических переменных позволит лучше понять сложную ситуацию со здоровьем пациентов на различных стадиях заболевания и адаптировать терапию к индивидуальным потребностям.

Цель работы состояла в систематизации и изучении влияния широкого круга экзо- и эндогенных факторов, определяющих клинко-физиологические особенности течения БА, на КЖ у больных с различными фенотипами болезни для расширения возможности прогнозирования контроля течения болезни на основе параметров КЖ пациентов и прогнозирования динамики самого КЖ.

Материал и методы исследования. Дизайн работы предусматривал проведение открытых поперечных наблюдательных исследований «случай-контроль» для оценки влияния отдельных эндогенных и экзогенных факторов на КЖ; проспективные наблюдательные исследования для оценки сезонной динамики КЖ и эффективности различных видов базисной терапии; ретроспективное наблюдательное исследование годовой и многолетней динамики КЖ. Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2008) и одобрены Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

В исследовании участвовали 406 больных БА, посещавших клинику ДНЦ ФПД за период с 2011 по 2021 гг. Отбор больных для исследования проводился с учетом клинических данных и результатов предварительных исследований функциональных расстройств в соответствии с рекомендац-

ями «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA, 2011-2021).

Результаты исследования. На основе методологии системного анализа нами предложена эвристическая модель влияния на КЖ совокупности эндогенных и экзогенных факторов, в общем виде представленная на схеме (рис. 1). Отобраны и проанализированы 15 наиболее значимых эндогенных и экзогенных факторов, формирующих КЖ больных БА. Анализ их разносторонних связей с отдельными сторонами КЖ свидетельствует о том, что наибольшее влияние оказывает гиперреактивность дыхательных путей различной модальности, а также такие эндогенные и экзогенные факторы как фиксированная обструкция, курение, терапия, избыточный вес, тревога и депрессия, кооперативность.



Рис. 1. Факторы, влияющие на формирование КЖ больных БА

Следует учесть, что КЖ у больных БА - это системообразующий показатель, сформированный в результате воздействия комплекса эндогенных и экзогенных факторов и отражающий уровень функционирования пациента в различных сферах его жизнедеятельности. По данным корреляционного анализа, в связанном со здоровьем общем КЖ, оцениваемым по вопроснику SF-36, самое выраженное факторное влияние пришлось на физический компонент жизнедеятельности – 42% связей. Менее выражено воздействие на социальную сторону – 38% связей. Критерии КЖ, характеризующие ментальную сферу, оказались подверженными влиянию примерно 20% эндо- и экзогенных факторов. Ни по одному из доменов общего КЖ не прослеживалось связей с паттерном воспаления и наличием гиперосмотической гиперреактивности дыхательных путей.

Критерии болезнь-специфического КЖ, оцениваемого по специальному вопроснику AQLQ, в одинаковой степени отвечали на воздействие тех или иных факторов. При этом общее количество факторов, которые можно было оценить с использованием данного вопросника, было существенно меньшим, чем при использовании SF-36. Так, за рамками тестовых возможностей AQLQ оказались такие факторы как генетическая предрасположенность, гендерный фактор, гиперреактивность дыхательных путей на физическую нагрузку и место постоянного проживания.

Использование методологии системного анализа позволило не только раскрыть механизмы зависимости КЖ от совокупности эндо- и экзогенных факторов, но и установить значительный предиктивный потенциал параметров связанного со здоровьем КЖ в прогнозировании контроля над БА и эффективности базисной терапии. Оценка контроля астмы основывается на субъективной информации, идущей от пациента, которая приближена к оценке связанного со здоровьем КЖ. Последнее представляет собой существенно более широкую концепцию, отражающую влияние на здоровье человека совокупности социальных, физических и психологических факторов.

Заключение. Комплекс наследственных, климатических, социальных, структурно-функциональных, клинических и психологических факторов оказывает полимодальное влияние на общие и связанные со здоровьем параметры КЖ у больных БА. Измерение связанного со здоровьем КЖ обеспечивает полноценный индивидуальный мониторинг состояния пациента, является важным для оценки текущего состояния, динамики заболевания и может служить одним из критериев выбора персонифицированной терапии БА, способствующей повышению контроля над заболеванием.

Н.А. Блинников

ГАУЗ Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница»

ПОСТКОВИДНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Постковидный синдром — это признаки и симптомы, которые развиваются в период коронавирусной инфекции или после нее, продолжают больше 12 недель и не объясняются альтернативными диагнозами.

Изменения в легких у пациентов, перенесших COVID-19, наблюдаются при КТ через 3 месяца у 78% пациентов, через 6 месяцев у 48% и через 12 месяцев у 27%. К факторам риска развития постковидного синдрома относятся мужской пол, возраст старше 65 лет, наличие коморбидных заболеваний (сахарный диабет и ожирение, болезни сердечно-сосудистой системы, хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные новообразования), снижение сатурации кислорода <94%. К факторам риска отнесены искусственная вентиляция легких, использование в терапии биологических препаратов (ингибиторы интерлейкина-6, янус-киназа и др.), гормональной терапии.

Изменения в легких после перенесенной коронавирусной пневмонии обычно представляют собой обратное развитие (разрешение) организующейся пневмонии. Этот вид интерстициальной пневмонии формируется как типичный морфологический ответ легочной ткани на диффузное альвеолярное повреждение, вызванное вирусной инфекцией.

При проведении КТ-исследования органов дыхания возможно долгое (более 3 месяцев) сохранение участков «матового стекла», что отражает формирование минимальных интерстициальных изменений; волнообразное течение с появлением участков «матового стекла» в разных местах — персистенция; формирование фиброзных изменений в легочной ткани: неспецифической интерстициальной пневмонии, обычной интерстициальной пневмонии небольшой протяженности; остаточные проявления поражения крупных и мелких бронхов (тракция, тракционные бронхоэктазы, бронхиолэктазы, признаки облитерирующего бронхиолита); остаточные сосудистые изменения (мозаичная перфузия легочной ткани, формирование легочной гипертензии).

В заключениях по данным рентгенологических исследований, проведенных после выписки пациентов с вирусной (коронавирусной) пневмонией, выявленных изменения рекомендовано определять как остаточные изменения после перенесенной коронавирусной (вирусной) пневмонии и избегать упо-

ребления терминов фиброз (пневмофиброз) или склероз (пневмосклероз) в связи с отсутствием доказательной базы для такой характеристики.

Наиболее частыми клиническими проявлениями при постковидном синдроме являются одышка при умеренной физической нагрузке, малопродуктивный кашель, слабость и утомляемость.

Далее представлена демонстрация случая из практики.

Пациентка К., 38 л. госпитализирована в стационар инфекционного госпиталя с диагнозом: новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19 лабораторно подтвержденная, средней степени тяжести. По данным КТ-исследования выявлена двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, КТ-1.

После курса лечения сохраняется одышка, усиливающаяся при физической нагрузке (подъем на 3 этаж), кашель с трудноотделяемой мокротой, периодически повышение температуры тела до субфебрильных цифр, астено-вегетативный синдром. На контрольных КТ-исследованиях через 1 месяц, 6 месяцев, 12 месяцев, 24 месяца участки уплотнения легочной ткани в виде тяжей и участки «матового стекла» с отрицательной динамикой (рис. 1).

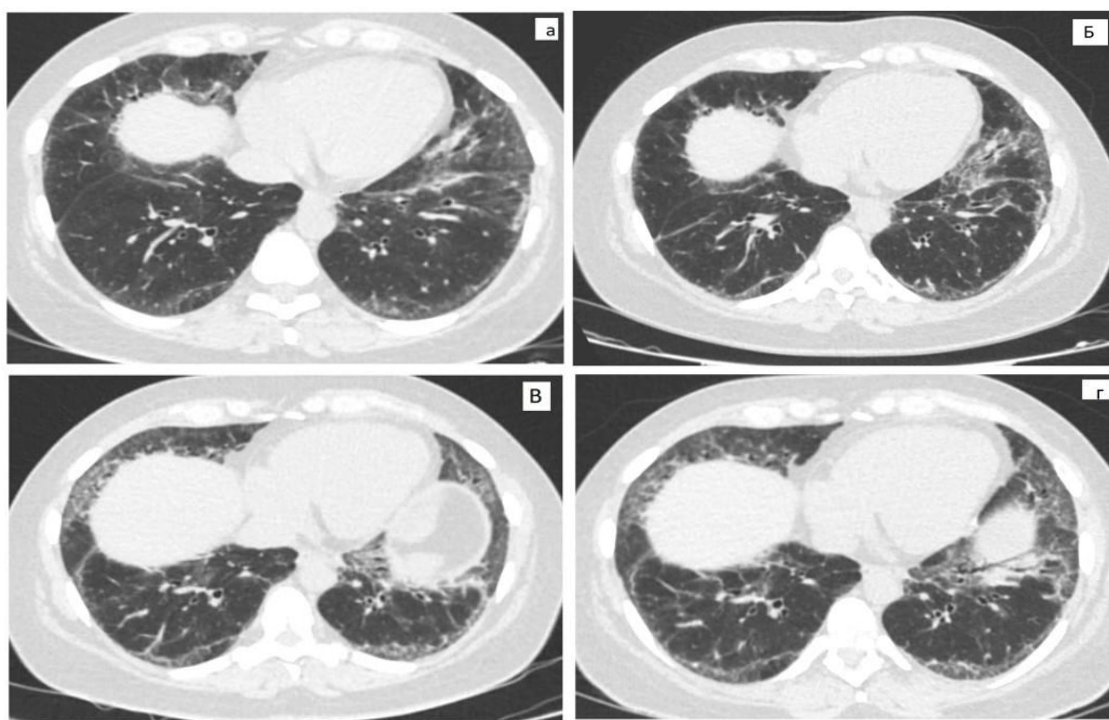


Рисунок 1. Аксиальный срез компьютерной томографии: А. Уплотнение легочной паренхимы в виде тяжей, участки «матового стекла» через 1 месяц после начала заболевания. Б. Через 6 месяцев после начала заболевания сохраняются участки «матового стекла» и уплотнения легочной паренхимы в виде тяжей. В и Г. Через 12 и 24 месяца, соответственно, после начала заболевания, отрицательная динамика ранее выявленных изменений в легких, тракционные бронхоэктазы

Учитывая отрицательную динамику изменений в легких и было проведено обследование с целью исключения системных заболеваний соединительной ткани, данных за системные заболевания соединительной ткани не выявлены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винокуров А.С., Юдин А.Л. Необратимые изменения лёгких в исходе повреждения при COVID-19 – размышления на тему и примеры лучевых изображений // Архивъ внутренней медицины. 2022. №12(5). С. 370-379. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-370-379. EDN: NHWVPC.
2. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой короновирусной инфекции (COVID-19) версия 17 от 14.12.2022.
3. Сперанская А.А., Осипов Н.П., Лыскова Ю.А., Амосова О.В. КТ-диагностика последствий COVID-19 поражения легких // Лучевая диагностика и терапия. 2021. Т. 12, №4. С. 58–64, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2021-12-4-58-64>.

А.В. Леншин¹, д-р. мед. наук, проф., **Ю.М. Перельман¹**, член-корр. РАН,
А.В. Ильин¹, канд. мед. наук, **А.В. Побережский²**, **Е.А. Игнатьева¹**

¹*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,*

²*Амурский областной онкологический диспансер, Благовещенск*

ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (ТРАХЕЯ И ГЛАВНЫЕ БРОНХИ) ПРИ САРКОИДОЗЕ

Введение. Саркоидоз - мультисистемная гранулематозная болезнь неизвестной этиологии, которая характеризуется формированием неказеозных эпителиоидноклеточных гранул. Саркоидоз чаще всего поражает легкие и лимфатическую систему. У многих пациентов болезнь бессимптомна. В целом, прогноз у симптоматических и бессимптомных пациентов благоприятный даже без проведения терапии. Саркоидоз поражает органы дыхания в 90% случаев, наиболее часто в патологический процесс вовлекаются внутригрудные и средостенные лимфатические узлы и, менее часто, – ткань лег-

кого. Поражение дыхательных путей, которое оценивается с помощью исследования легочной функции, различных методов визуализации, бронхоскопии и биопсии слизистой дыхательных путей, наблюдается почти у 2/3 пациентов с саркоидозом. Несмотря на то, что саркоидоз, поражающий внутригрудные лимфатические узлы и легочную паренхиму, широко известен, поражение дыхательных путей часто не диагностируется, что вызывает сложности в интерпретации клинической картины заболевания (необъяснимый кашель, хрипы в легких) и оценке эффективности терапии.

Цель работы в информировании врачей клинических специальностей об особенностях поражения дыхательных путей у больных саркоидозом с демонстрацией возможностей современных технологий медицинской визуализации (постпроцессинговая обработка КТ изображений, виртуальная бронхоскопия).

Рентгенологическая оценка. Задача визуализации состоит в том, чтобы локализовать патологию, определить характер заболевания (диффузный или очаговый, внутренний или внешний) и, при наличии, выяснить, является ли обструкция динамической или фиксированной. Рентгенограммы мягких тканей шеи в прямой и боковой проекциях могут быть полезны в диагностике острой внегрудной обструкции верхних дыхательных путей. Тем не менее, трахея и центральные дыхательные пути лучше всего оцениваются с помощью компьютерной томографии (КТ). Благодаря техническим достижениям в области имидж-диагностики более чувствительные методы, такие как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с постпроцессингом, возможностью построения трехмерных моделей, магнитно-резонансная томография (МРТ) заменили классическую рентгенографию.

Постпроцессинговая обработка МСКТ изображений. КТ имеет важное значение при оценке состояния внутригрудных лимфатических узлов и патологического процесса в паренхиме легких, при этом роль традиционного КТ-исследования без постпроцессинговой обработки данных в оценке поражения дыхательных путей ограничена [1]. Использование новых технологий, в частности программы 3D реконструкции трахеобронхиальной системы – виртуальной бронхоскопии (ВБС) – дает возможность визуализировать как внутреннюю, так и наружную поверхность трахеи и бронхов и показано в качестве метода диагностики пациентам с поражениями дыхательных путей.

Необычно, что легочный саркоидоз инфильтрирует бронхи. При поражении дыхательных путей заболевание проявляется эритемой слизистой оболочки, отеком, зернистостью и булыжной мостовой, бляшками, узелка-

ми и бронхиальным стенозом, искривлением дыхательных путей, тракционными бронхоэктазами и бронхиолитом. При инфильтрации трахеи, главных или крупных бронхов возникают выраженные симптомы обструкции или дисфункции дыхательных путей (рис. 1, 2, 3). На рис. 1- Б и В в просвете трахеи выявляются пристеночные очаговые гранулематозные уплотнения (стрелки), на 1-Г визуализируется увеличенный один из группы очаговых гранулематозных узелков, на снимках В и Г отмечаются полностью сопоставимые узелковые изображения при ВБС и фибробронхоскопии.

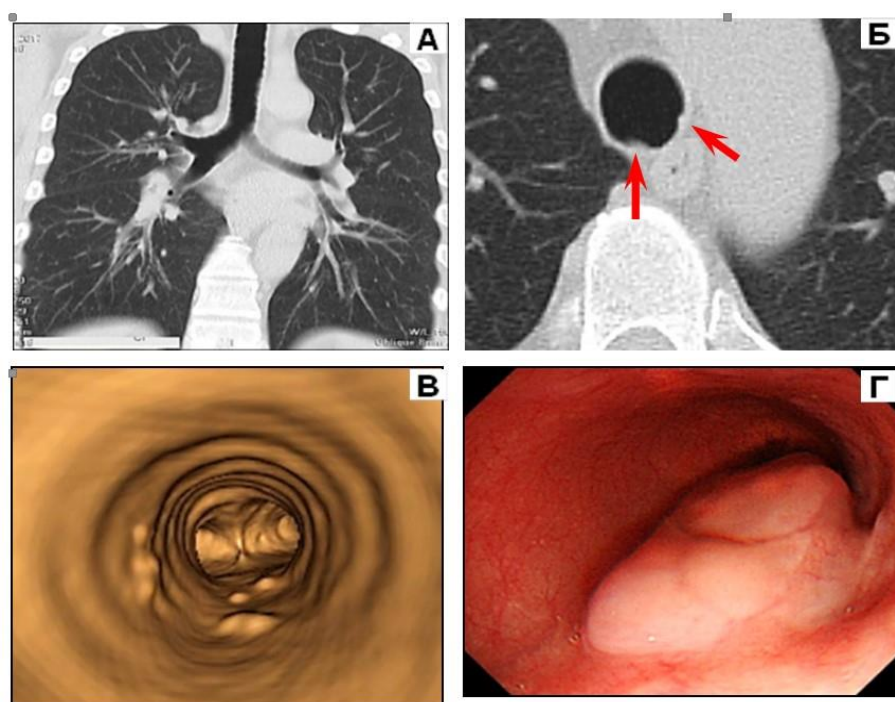


Рис. 1. Очаговый гранулематозный процесс слизистой трахеи:
А – МСКТ, мультипланарное реформирование (МПР) во фронтальной проекции.
Б – аксиальная проекция. В – виртуальная бронхоскопия. Г – фибробронхоскопия.

Обращает на себя внимание полная идентичность изображений, сформированных при ВБС и ФБС, позволяющая уверенно диагностировать выявленные при МСКТ патологические изменения в области правого корня (рис. 2). На рисунке 3 наблюдается поражение крупных (среднедолевой бронх) дыхательных путей при саркоидозе. (А) – МПР во фронтальной проекции: бронхопульмональная и медиастинальная лимфаденопатия. (Б) – объемный рендеринг во фронтальной плоскости. (В) – объемный рендеринг в правой боковой проекции: резкое сужение среднедолевого бронха на всем протяжении; на увеличенном фрагменте среднедолевого бронха просвет перекрыт грануляциями. (Г) – МПР в правой боковой проекции: ателектаз средней доли. (Д) – объемный рендеринг в правой боковой проекции: зона

ателектаза плотно окружена увеличенными ВГЛУ. (Е) – ВБС: на фоне отека слизистой наблюдается резкое сужение среднедолевого бронха. Бронхоскопия дистальной трахеи и трахейной шпоры демонстрирует отек слизистой, эритему и сужение просвета бронха.

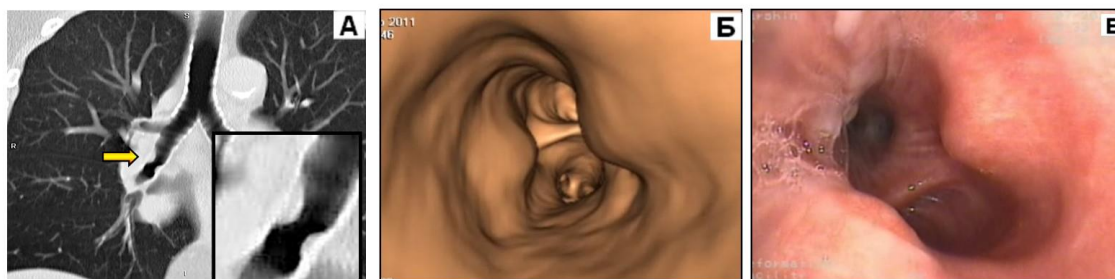


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Двухсторонняя внешняя компрессия увеличенными бронхопульмональными лимфатическими узлами правого промежуточного бронха: А – мультипланарное реформирование во фронтальной проекции (МПР). Б – виртуальная бронхоскопия (ВБС). В – фибробронхоскопия.

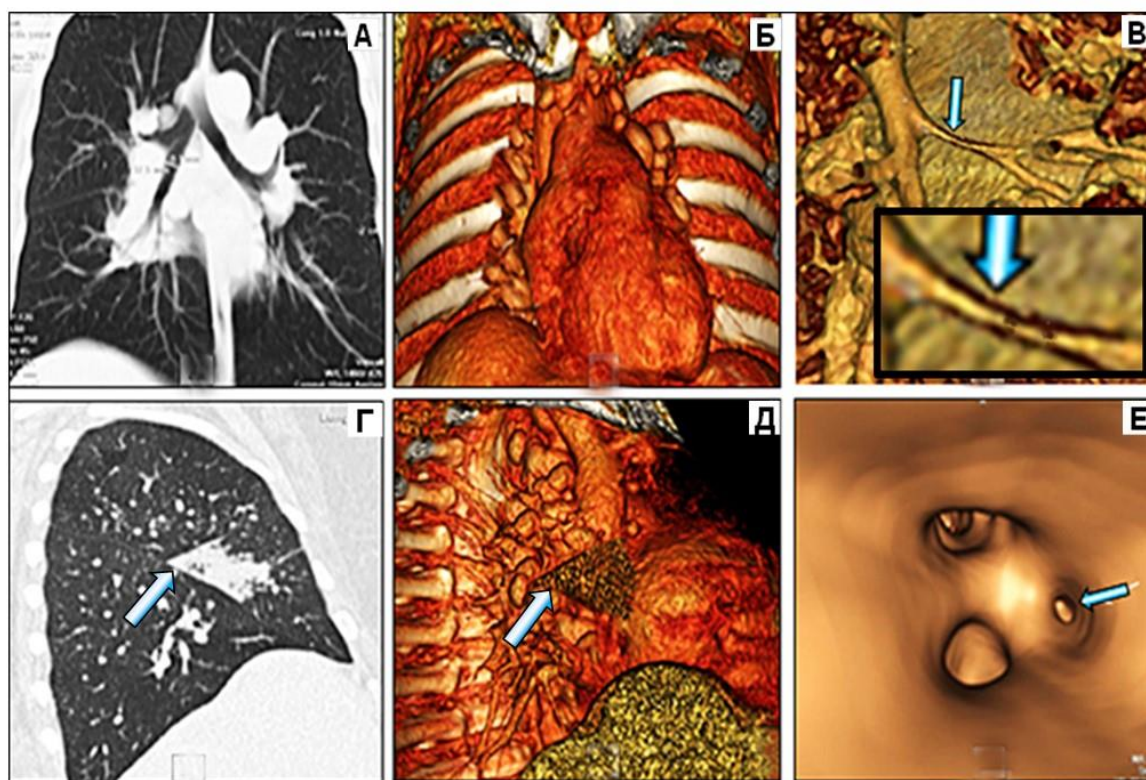


Рис. 3. Ателектаз средней доли правого лёгкого (внешняя компрессия ВГЛУ и внутрибронхиальные стриктурирующие гранулематозные изменения)

Заключение: у пациента саркоидоз с выраженным увеличением средостенных, бронхопульмональных лимфатических узлов, что привело к внешней компрессии (В). Спирометрия: FVC 2.43 л (79% от должного); FEV1 1.58 л/с (64% от должного); отношение FEV1/FVC – 64.9.

Таким образом, продемонстрировано, что МСКТ с возможностью мультипланарных и объемных реконструкций, постпроцессинговой обработки изображений является оптимальным методом диагностики саркоидных поражений и дифференцировкой с вероятностной природой опухолевых поражений трахеи, распространенности процесса как за пределы органа, так и вторичных инвазий при незначительных временных затратах.

При наличии оборудования и рабочих станций в российских учреждениях здравоохранения следует активнее использовать МСКТ ВБС для расширения возможностей в распознавании патологий дыхательных путей и получения постпроцессинговых и виртуальных изображений. Использование базовых программ постпроцессинговой обработки КТ изображений существенно улучшает визуализацию при МСКТ-исследовании органов грудной клетки. Виртуальная бронхоскопия дает возможность провести эндобронхиальное исследование без причинения дискомфорта пациенту, имеет преимущество в возможности проведения неограниченного количества исследований у любого числа пациентов, в том числе и ретроспективно (при наличии архива и специальных программ). Недостатком ВБС является невозможность визуальной оценки реального цвета слизистой дыхательных путей и биопсии с последующим гистологическим исследованием материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Polychronopoulos V.S., Prakash U.B.S. Airway involvement in sarcoidosis // Chest. 2009. Vol. 136(5). P. 1371-1380. doi: 10.1378/chest.08-2569
УДК 616.248:612.112:547.295.96

Н.В. Бочарова, канд. биол. наук, **И.С. Коваленко**

*Владивостокский филиал ДНЦ ФПД – НИИ медицинской климатологии
и восстановительного лечения, г. Владивосток*

ВЛИЯНИЕ IN VITRO ЭКЗОГЕННОГО N-АЦИЛ-ЭТАНОЛАМИНА ДОКОЗАГЕКСАЕНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ЛИПИДНЫЕ МЕДИАТОРЫ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Введение. Бронхиальная астма (БА) характеризуется обструкцией дыхательных путей, гиперреактивностью бронхов и системным воспалением. К

основным факторам, влияющим на течение и контроль БА, относиться гетерогенность заболевания, обусловленная этиологическими факторами, паттерном воспаления, коморбидными состояниями и триггерами (курение, аллергический ринит, физическая нагрузка, дисгормональные нарушения у женщин и др.) [1]. В связи с многообразием сложных, труднорегулируемых и высокоспецифичных механизмов развития БА до настоящего времени нет достаточно эффективных методов лечения заболевания. Существует относительно небольшое число классов фармакологических препаратов для контроля астмы. Используемые препараты, ингибируя молекулярные события на начальной фазе иммунного ответа, снижают собственные восстановительные возможности организма, что ограничивает терапевтическую эффективность препаратов. В этом контексте разработка новых терапевтических технологий для совершенствования контроля астмы крайне необходима. Актуальным является изучение патогенетического действия природных биологически активных сигнальных молекул – производных насыщенных и ненасыщенных жирных кислот – N-ацил-этанолламинов.

Наиболее изученными представителями из этой группы веществ на сегодняшний день являются этаноламины арахидоновой (анандамид), олеиновой и пальметиновой кислот. Биологические и фармакологические свойства этаноламинов жирных кислот не соответствуют их химической классификации и отличаются друг от друга оказываемыми эффектами. Действие анандамида опосредуется его связыванием с каннабиноидными рецепторами, в то время как этаноламины пальмитиновой и олеиновой кислот, проявляют большее сродство к другой группе рецепторов GPR55, GPR18, GPR119, а также к TRPV1 и PPAR α . [2, 5]. При этом остается малоизучен класс этаноламидов длинноцепочечных полиненасыщенных ($n-3$) жирных кислот, в том числе наиболее метаболически значимой в организме человека докозагексаеновой кислоты.

В связи, с чем **целью работы** явилось изучение влияния *in vitro* этаноламина докозагексаеновой кислоты (DHEA) на уровень оксипинов у пациентов с бронхиальной астмой.

Материал и методы исследования. В исследования включено 20 человек с контролируемой и частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести. БА диагностировали в соответствии с критериями «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA, 2019), международной классификации болезней 10-го пересмотра. Возраст пациентов в среднем составлял 44 ± 16 лет. У всех пациентов было взято

информированное согласие на участие в исследовании.

У пациентов натошак отбиралась венозная кровь в вакуумные пробирки Vacuette с ЭДТА. Затем кровь разводилась средой RPMI 1640 (Thermo Fisher Scientific, США) в соотношении 1:5. Для стимуляции иммунного ответа экспериментальные пробы инкубировали в термостате при 37⁰С в течение 30 минут с липополисахаридом (LPS серотип 0111:B4, Sigma-Aldrich) в концентрации 10 мкг/мл. Затем вносили DHEA в концентрациях 1,0; 5,0 и 10,0 мМ и инкубировали в течение 6 часов. В контрольную пробу вместо этаноламина добавлялась среда в соответствующем объеме. После инкубации биоматериал центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Супернатант отбирали и иммуно-ферментным анализом определяли содержание оксипинов: PGE₂, LXA₄, LTB₄, 12-НЕРЕ, 5-НЕРЕ, 15-НЕРЕ, 18-НЕРЕ (наборы BlueGene, КНР). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась в программе Statistica 6.1. Количественные значения представлены в виде медианы и интерквартильного интервала. Множественное сравнение между группами проведено с использованием критерия Краскела-Уоллиса. В качестве пост-хок теста использован тест Данна.

Результаты исследования. Проведенный анализ выявил, что воздействие LPS в условиях *in vitro* вызвало усиление синтеза LTB₄ в 1,34 раза ($p<0,001$), LXA₄ в 1,3 раза ($p<0,005$) и PGE₂ в 2,1 раз ($p<0,001$) и снижение содержания 5-НЕРЕ в экспериментальных образцах крови больных БА (Табл. 1). Последующее воздействие DHEA на образцы после иммунной активации LPS способствовало изменению уровней оксипинов в экспериментальных образцах. Воздействие этаноламина докозагексаеновой кислоты дозозависимо снижало уровень провоспалительного LTB₄: при действии DHEA в концентрации 1 мМ содержание оксипина снизилось на 27,3% ($p<0,001$), при 5 мМ на 31,6% ($p<0,001$) и при 10 мМ на 35,9% ($p<0,001$) относительно проб с LPS-индуцированным воспалением без воздействия этаноламина. Снижение PGE₂ также зависело от концентрации экспериментального вещества: при 1 мМ снижение отмечено на 28,4 % ($p<0,001$), при 5 мМ на 41,4% ($p<0,001$) и при 10 мМ на 50,3% ($p<0,001$). Воздействие этаноламина вызвало повышение некоторых противовоспалительных медиаторов. Так при воздействии DHEA произошло увеличение уровня 15-НЕРЕ в 2,5 раза ($p<0,001$) при концентрации этаноламина 1 мМ, в 2,7 раз ($p<0,001$) при 5 мМ и 2,8 раз ($p<0,001$) при 10 мМ соответственно. Увеличение 5-НЕРЕ отмечено при воздействии DHEA в концентрации 10 мМ и составило 32,4% ($p<0,005$)

относительно проб без экспериментального вещества. Содержание LXA4, 12-HEPE и 15-HEPE в LPS-индуцированных образцах осталось без достоверных изменений после воздействия DHEA.

Таблица 1

Показатели оксипинов до и после воздействия N-ацил-этанолamina докозагексаеновой кислоты

Группа	LTB4 pg/ml	LXA4 pg/ml	PGE2 pg/ml	5-HEPE pg/ml	12-HEPE pg/ml	15-HEPE pg/ml	18-HEPE pg/ml
БА до эксп.	234,28 [219,36; 249,35]	508,88 [493,05; 523,11]	16,65 [16,28; 19,83]	32,33 [30,90; 35,39]	3,46 [3,29; 3,93]	23,22 [19,74; 26,07]	258,08 [219,18; 303,38]
БА+LPS	*305,63 [294,71; 310,63]	**683,50 [662,25; 684,72]	**34,83 [30,75; 35,98]	**26,84 [25,84; 27,38]	3,87 [3,28; 3,97]	24,62 [22,31; 27,65]	202,87 [241,09; 301,31]
БА+LPS+1 µM DHEA	375,47 [283,58; 309,18]**	495,67 [478,39; 523,14]	24,99 [24,04; 25,69]**	25,42 [25,4; 25,69]	3,07 [3,01; 3,23]	60,36 [58,49; 61,59]**	212,60 [208,84; 217,66]
БА+LPS+5 µM DHEA	283,48 [274; 289,79]**	467,35 [423,65; 475,49]	20,47 [19,96; 20,84]**	30,64 [30,40; 31,24]	4,03 [3,97; 4,07]	63,51 [59,49; 68,49]**	264,59 [260,07; 280,73]
БА+LPS+10 µM DHEA	261,09 [255,87; 263,85]**	437,48 [432,59; 460,74]	17,35 [17,18; 7,34]**	35,50 [34,50; 37,49]*	4,84 [4,74; 4,96]	64,70 [63,34; 66,54]**	305,49 [287,01; 307,57]

Примечание: (*) слева – статистическая значимость различий относительно результатов, полученных до (без) инкубации крови пациентов с БА; (*) справа – статистическая значимость различий относительно результатов, полученных после инкубации крови пациентов с БА с LPS. * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

Известно, что LTB4 образуется в результате метаболизма арахидоновой кислоты под воздействием фермента 5-липоксигеназы. Действие LTB4 в патогенезе бронхиальной астмы обусловлено его мощным хемоаттрактантным свойством в отношении нейтрофилов и эозинофилов, которые в свою очередь являются основными эффекторными клетками в производстве медиаторов воспаления [4, 6]. Простагландин E2 также является производным арахидоновой кислоты образующийся в результате действия циклоксигеназы-2. При бронхиальной астме PGE2 отводится роль основного регуляторного медиатора воспаления, способного усилить активацию лейкотриенов, ингибировать апоптоз эозинофилов [3, 7]. Таким образом, подавление производства LTB4, PGE2 под воздействием DHEA может препятствовать воспалительному процессу в LPS-индуцированной крови больных БА. В тоже время, при воздействии DHEA отмечается увеличение оксипинов 5-HEPE, 15-HEPE, образующихся из эйкозапентаеновой кислоты под воздействием 5-, 15-липоксигеназ. Усиление синтеза 5-, 15-HEPE имеет важное значение в подавлении воспалительных процессов, поскольку данные оксипины являются

предшественниками синтеза основной группы проразрешающих медиаторов – резолвинов. Снижение провоспалительных оксилипинов и увеличение проразрешающих медиаторов в *in vitro* исследовании позволяет определить противовоспалительный эффект воздействия этаноламина докозагексаеновой кислоты на клетки крови больных бронхиальной астмой.

Таким образом, дальнейшее изучений противовоспалительных свойств N-ацил-этанолamines открывает возможности в разработке новых целевых способов регуляции иммунных процессов при бронхиальной астме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры // Пульмонология. 2019. Т. 29, №2. С. 216-228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228.
2. Immunomodulating effects of 13- and 16-hydroxylated docosahexaenoyl ethanolamide in LPS stimulated RAW264.7 macrophages / I. Bus, S. Krimpen, G.J. Hooiveld et al. // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids. 2021. Vol. 1866, Issue 6. ISSN 1388-1981. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2021.158908>.
3. Cebulla D., Geffen Ch., Kolahian S. The role of PGE2 and EP receptors on lung's immune and structural cells; possibilities for future asthma therapy // Pharmacol. and Therapeut. 2023. Vol. 241:108313. ISSN 0163-7258, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108313>.
4. Leukotriene B4 levels in sputum from asthma patients / A. Higham, P. Cadden, T. Southworth et al. // ERJ Open Res. 2016. Vol. 2, N 4. doi: 10.1183/23120541.00088-2015. PMID: 28053970; PMCID: PMC5152838.
5. Meijerink J., Balvers M., Witkamp R. N-Acyl amines of docosahexaenoic acid and other n-3 polyunsaturated fatty acids - from fishy endocannabinoids to potential leads // Br. J. Pharmacol. 2013. Vol. 169, N 4. P. 772-783. doi: 10.1111/bph.12030. PMID: 23088259; PMCID: PMC3687658.
7. Yamaguchi A., Botta E., Holinstat M. Eicosanoids in inflammation in the blood and the vessel // Frontiers in Pharmacology. 2022. Vol. 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.997403>. DOI=10.3389/fphar.2022.997403. ISSN=1663-9812.
8. Zhao Y., Zhang X., Han C., Cai Y., Li S., Hu X., Wu C., Guan X., Lu C., Nie X. Pharmacogenomics of Leukotriene Modifiers: A Systematic Review and Meta-Analysis // J. Pers. Med. 2022. Vol. 12, N 7. doi: 10.3390/jpm12071068. PMID: 35887565; PMCID: PMC9316609.

УДК 613.11: 612.176

Л.В. Веремчук, д-р. биол. наук, **Т.И. Виткина**, д-р. биол. наук, проф. РАН
*Владивостокский ДНЦ ФПД – НИИ медицинской климатологии и
восстановительного лечения, г. Владивосток*

ОСОБЕННОСТИ СИГНАЛЬНОЙ МЕТЕОРЕАКЦИИ У ЛИЦ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ РЕГИОНЕ

Введение. Реакция на изменение погодных условий различается у разных групп населения. У здорового человека происходит своевременное подстраивание физиологических процессов в организме к изменившимся условиям окружающей среды. Как правило, появление различных патологических реакций и обострение хронических заболеваний наблюдаются при прохождении синоптического фронта, который резко изменяет все метеорологические факторы [5, 12]. Клинические наблюдения указывают, что наибольший процент патологических реакций и обострений наблюдается не только в день прохождения циклонических процессов, но и за 1-2 дня до прохождения фронта. В этот период возникает обострение более чем у 70 % лиц с хронической патологией, в том числе органов дыхания [1, 2, 8]. В настоящее время сформировано представление о том, что физиологическая метеочувствительность по сути является составной частью адаптации. Респираторная, сердечно-сосудистая и иммунная системы являются наиболее реактивными, определяющими адаптационные реакции целостного организма [3, 4, 7, 10].

В целом ряде исследований имеются сведения о повышенной метеочувствительности пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой (БА) [9]. Повышенная метеочувствительность у этой категории пациентов в значительной мере может быть связана с длительностью и характером заболевания, приводящими к снижению механизмов адаптации. В ряде работ указывается на развитие осложнений и рост метеопатических реакций данного контингента при фронтальных изменениях, сопровождающихся падением атмосферного давления, высокой влажностью воздуха и сильным ветром. Так, например, при БА в такие дни усиление метеопатических реакций наблюдалось у 48% больных [8]. В случаях неблагоприятных метеорологических факторов (сочетание высокой влажности с колебаниями температурного режима, резкая смена погодных условий, фронтальные и циркуляционные изменения атмосферы, снижение содержания кислорода в воздухе), характерных для мор-

ского муссонного климата юга Дальнего Востока, их можно рассматривать как разновидность неспецифических раздражителей, к воздействию которых организм пациентов с ХОБЛ и БА особенно чувствителен [2, 6, 12].

Целью работы является определение сигнальной метеореакции у здорового населения и лиц с заболеваниями органов дыхания, проживающих в условиях морского муссонного климата Дальнего Востока.

Материал и методы исследования. Оценка сигнальной метеореакции проводилась на базе исследований 532 пациентов (2012-2022 гг), проживающих в условиях дальневосточного муссонного климата г. Владивостока. В контрольную группу вошли 163 человека, в группу с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – 148 чел. и с бронхиальной астмой (БА) контролируемого течения – 221 чел. У всех пациентов проведена диагностика функции внешнего дыхания (ФВД) (73 показателя спирографии и бодиплетизмографии); сердечно-сосудистой системы (95 показателей центральной гемодинамики (ЦГД) и реографии легочной артерии (РГЛА)); иммунной системы (62 показателя клеточного, гуморального и фагоцитарного звена). Погодные условия изучались с позиции межсуточной контрастности метеофакторов (направление и скорость ветра, количество осадков, температура, влажность и атмосферное давление воздуха) относительно дня обследования пациента. Метеореакция в день обследования пациента оценивалась как синхронная, а за 1, 2 дня после обследования, как сигнальная. Параллельно в едином временном аспекте (день и час обследования) были отобраны показания метеофакторов, представленных «Федеральной службой по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды Приморского края».

Интенсивность сигнальной метеореакции оценивалась на основе расчета межсистемных связей, использующей статистический модуль «Множественная корреляция» (STATISTICA 10). Проводился отбор парных корреляций r (при $p < 0,05$) в прямоугольной матрице, которая включала связи между метеоданными и показателями функцией внешнего дыхания, ССС и иммунной системы. Рассчитывался межсистемный интегральный показатель ($D\%$), который оценивал процентное соотношение корреляционных связей (r при $p < 0,05$) относительно общей суммы (r) в прямоугольной корреляционной матрице. Показатель $D\%$ характеризует интегральный уровень метеореакции на воздействие изменения погодных условий. Большие значения $D\%$ указывают на повышенный уровень гомеостаза организма к погодным условиям, меньшие величины $D_m\%$ характеризуют ослабление компенсаторных резервов.

Результаты исследования. На основании расчетов показателя интенсивности метеореакции, был проведен сравнительный анализ.

Лица контрольной группы по сравнению с пациентами с заболеваниями органов дыхания характеризуются повышенной компенсаторной реакцией на изменение погодных условий. При рассмотрении этой метеореакции по временным лагам в здоровой группе наименьшие показатели интенсивности метеореакции (Д%) выявлены в синхронном и в сигнальном вариантах (+1 день), наиболее уязвимой является сердечно-сосудистая система (табл. 1).

У пациентов с ХОБЛ наиболее подвержены воздействию иммунная и ССС, снижение адаптивных способностей наблюдается как и в контрольной группе, в синхронном и сигнальном (+1 день) вариантах рассмотрения. У пациентов с бронхиальной астмой наименьшая величина гомеостатических резервов отмечена в системах внешнего дыхания и иммунной, также в синхронном и сигнальном (+1 день) вариантах (табл. 1). Превалирование синхронной патогенной реакции над сигнальной (+1 день) наиболее характерно для лиц с БА (система внешнего дыхания в 3,4 раза, иммунная в 1,8 раз). У здорового населения сходная тенденция наблюдается для иммунной системы (в 1,4 раза), ССС и ФВД (в 1,2 раза). У пациентов с ХОБЛ выявлена иная картина – ССС характеризуется преобладанием сигнальной реакции над синхронной (в 0,75 раз).

Таблица 1.

Интенсивность метеореакции исследуемых систем на воздействие погодных условий у здоровых лиц и пациентов с бронхолегочной патологией

Временной лаг метеореакции	Межсистемная интенсивность метеореакции (Д%/р)		
	Контрольная	ХОБЛ	БА
ФВД			
<i>Синхронная (день обследования)</i>	1,57/0,02	1,9/0,04	0,28/0,01
<i>Сигнальная +1 день</i>	1,92/0,02	1,79/0,02	0,96/0,03
<i>Сигнальная +2 дня</i>	2,69/0,02	2,33/0,02	1,1/0,03
ССС			
<i>Синхронная (день обследования)</i>	1,37/0,03	1,18/0,02	1,02/0,03
<i>Сигнальная +1 день</i>	1,7/0,03	0,88/0,03	1,1/0,02
<i>Сигнальная +2 дня</i>	1,86/0,03	1,43/0,03	1,12/0,02
Иммунная система			
<i>Синхронная (день обследования)</i>	1,86/0,03	1,05/0,02	0,88/0,02
<i>Сигнальная +1 день</i>	2,59/0,02	1,12/0,03	1,63/0,02
<i>Сигнальная +2 дня</i>	3,93/0,02	1,27/0,02	2,42/0,03

На основании полученных результатов установлено, что у здорового населения все функциональные системы проявляют метеореакцию в синхронном варианте. У пациентов с БА межсуточные изменения погодных условий вызывают наибольшее негативное действие на ФВД и иммунную систему, особенно в день обследования. У больных ХОБЛ компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы снижены во временном лаге +1 день. Пациенты с бронхиальной астмой наиболее подвержены развитию метеопатии, причем наибольшее негативное действие погодные условия оказывают на функцию внешнего дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биотропные погодные условия и изменения времяисчисления как внешние факторы риска погодообусловленных обострений хронических заболеваний / И.П. Бобровницкий, Н.Г. Бадалов, А.И. Уянаева и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и леч. физической культуры. 2014. №4. С. 26-32.
2. Веремчук Л.В., Виткина Т.И., Минеева Е.Е. Формирование метеореакции у здорового населения и больных с заболеваниями органов дыхания, проживающих в дальневосточном регионе // Материалы XIV международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2020) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2020. С. 145-148.
3. Влияние климата и погоды на механизмы формирования повышенной метеочувствительности (обзор) / А.И. Уянаева, Ю.Ю. Тупицина, М.А. Рассулова и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2016. №5. С. 52-57. doi: 10.17116/kurort2016552-57
4. Влияние погоды на пациентов с болезнями системы кровообращения: главные направления исследований и основные проблемы / М.М. Салтыкова и др. // Экология человека. 2018. №6. С.43-51.
5. Метеореакции у лиц с заболеваниями органов дыхания, проживающих в условиях морского климата Владивостока / Л.В. Веремчук, Т.И. Виткина, Е.Е. Минеева и др. // Гигиена и санитария. 2022. Т. 101, №12. С. 1438-1442.
6. Миханошина Н.В. Рахманов Р.С., Потехина Н.Н. Оценка эпидемического процесса внебольничных пневмоний в условиях Камчатки // Здоровье населения и среда обитания. 2014. №2 (2151). С. 31-34.
7. Поважная Е.Л., Белов Г.В. Изменения поверхностно-активных свойств легочного сурфактанта у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой на воздействие погодных факторов низкогорья // Медицина Кыргызстана. 2010. №6. С. 22-28.

8. Рахманов Р.С., Тарасов А.В. Адаптационные реакции организма при влиянии морского климата на здоровье населения в регионах России: монография. Н. Новгород: ООО «Стимул-СТ», 2018. 100с.
9. Хижняк Ю.Ю., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Особенности течения бронхиальной астмы в условиях муссонного климата Сахалина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2008. №29. С.12-18.
10. Sharon S. Evans, Elizabeth A. Repasky, Fisher Daniel T. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat // Nat Rev Immunol. 2015. Vol. 15(6). P. 335-349. doi: 10.1038/nri3843
11. The response ranges of pulmonary function and the impact criteria of weather and industrial influence on patients with asthma living in Vladivostok / LV. Veremchuk, E.E. Mineeva, T.I. Vitkina et al. // Journal of Environmental Health Science and Engineering. 2020. T. 18, №1. P. 235-242.
12. Weather dependence of patients with respiratory pathology at the south of Primorsky krai / T.I. Vitkina, L.V. Veremchuk, E.A. Grigorieva et al. // Regional Problems. 2018. T. 21, №3-1. P. 22-25.

УДК: 616.2:616-002-008.953-092

Т.И. Виткина¹, д-р биол.наук, проф. РАН; **Т.Г. Лобова²**, аспирант

¹*Владивостокский ДНЦ ФПД – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток*

²*Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток*

ИММУНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Введение. В настоящий момент актуальной является проблема длительного сохранения симптомов, вызванных новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. В группу риска входят пациенты с бронхиальной астмой (БА). До сих пор остается открытым вопрос о том, как астма влияет на процесс восстановления после SARS-CoV-2-инфекции [1, 5]. Жалобы пациентов в значительной мере сосредоточены на нарушениях дыхательной системы, которые сильно снижают качество жизни и требуют длительной реабилитации и дальнейшего обследования [4]. В то же время у ряда пациентов развивают-

ся структурно-функциональные нарушения пула иммунокомпетентных клеток, повышаются маркеры острого и хронического воспалительного процесса [2-3].

Целью работы является выявление динамики маркеров воспаления у пациентов с бронхиальной астмой через 1 и 3 месяца после перенесенной коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Обследован 21 пациент с бронхиальной астмой (группа сравнения), 41 человек с БА, перенесшие COVID-19. Диагноз БА устанавливался в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА. У пациентов выставлен диагноз БА легкой степени тяжести, контролируемое течение. Подтверждение заболевания COVID-19 – положительная ПЦР РНК COVID-19, А/Г COVID-19 ИХА. На каждого пациента составлена анкета, получено добровольное информированное согласие, в соответствии с требованиями Хельсинской декларации (2013) по протоколу, одобренному Комитетом по биомедицинской этике Дальневосточного федерального университета. Средний возраст добровольцев составил $40,3 \pm 3,3$ года.

Содержание гематологических параметров периферической крови определяли на анализаторах Nihon Kohden MEK 6010 (Япония), Advia 2120i (Германия). Микроскопия осуществлялась с помощью Axio scope (Carl Zeiss). Содержание ферритина, С-реактивного белка (биохимический анализатор «Сапфир» 500) определяли с использованием тест систем Rendox FN3452, CP 7950. Иммунологические параметры выполнялись с использованием иммунохемилюминисцентного анализатора Centaur CP (Германия). Исследования проводили спустя 1 (группа 1) и 3 (группа 2) месяца после подтвержденной инфекции. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$.

Результаты. У лиц с БА, перенесших новую коронавирусную инфекцию, выявлены изменения исследуемых параметров спустя 1 и 3 месяца (табл. 1).

Установлено повышение количества тромбоцитов во второй группе в 1,09 раз ($p < 0,05$). Гиперсегментация нейтрофилов встречалась в 10 раз чаще в первой группе и в 350 чаще раз ($p < 0,01$) во второй группе, количество активированных лимфоцитов возрастало в 50 раз в первой группе и в 200 раз ($p < 0,01$) во второй. Зафиксировано повышение СРБ в первой группе в 1,32

раза, во второй в 4,47 раз ($p < 0,05$), ферритина в первой группе в 1,19 раз, во второй – в 2,38 раз ($p < 0,05$) относительно группы сравнения.

Таблица 1.

*Динамика иммуно-метаболических параметров у пациентов с БА, перенесших
коронавирусную инфекцию*

Параметры	1 группа (БА+COVID 19) 1 мес. после заболевания	2 группа (БА+COVID 19) 3 мес. после заболевания
Тромбоциты	0,99	1,09
Гиперсегментация нейтрофилов %	10	350
Нейтрофильные ловушки %	150	100
Активированные лимфоциты %	50	200
СОЭ	1,31	1,00
СРБ	1,32	4,47
Ферритин	1,19	2,38
Д-димер	1,37	1,05
IL 1 β	1,67	1,63
IL 6	1,35	1,25
IL18	1,29	1,24

Примечание: В таблице указаны коэффициенты соотношения представленных групп относительно группы пациентов с БА (группа сравнения).

Наличие нейтрофильных ловушек (рис. 1) в 1 группе обнаружено в 150 раз чаще, во 2 группе в 100 раз ($p < 0,01$) относительно группы сравнения. Установлено повышение СОЭ в 1,3; Д-димера в 1,37 раз в первой группе ($p < 0,05$). Наблюдалось увеличение уровня сывороточных интерлейкинов (IL1 β , IL6, IL18) в 1,67 1,35 1,29 ($p < 0,05$) раз соответственно в первой группе относительно контрольной. Во второй группе выявлено повышение интерлейкинов в 1,63: 1,25; 1,24 ($p < 0,05$) соответственно относительно группы сравнения.

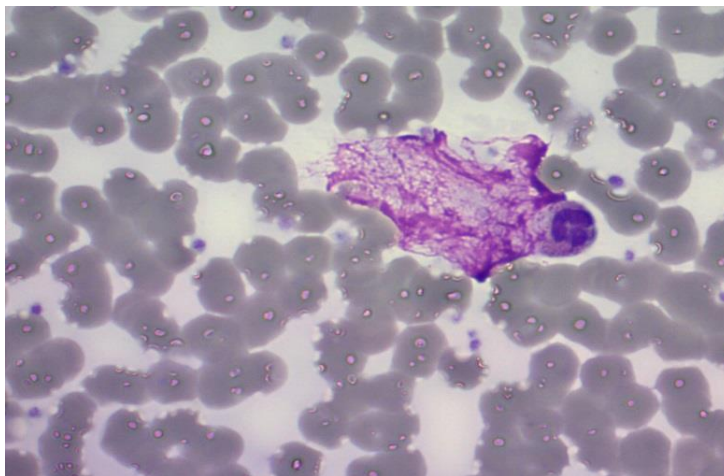


Рис. 1. Нейтрофильные ловушки

Выводы. Наиболее значимым в характеристике состояния пациентов с бронхиальной астмой через 1 месяц после COVID-19 является повышение содержания нейтрофильных ловушек, СОЭ, сывороточных цитокинов, что может служить показателем продолжающегося острого воспалительного процесса. Через три месяца после COVID-19 эти показатели снижаются, с сохранением повышенного их содержания в периферической крови. Спустя три месяца после перенесенной инфекции резко увеличивается встречаемость гиперсегментации нейтрофилов, активных форм лимфоцитов, наблюдается повышение содержания СРБ, ферритина, уровни цитокинов продолжают оставаться высокими. Полученные результаты, могут свидетельствовать об продолжающемся воспалительном процессе и метаболических изменениях. Дальнейшее изучение данных нарушений позволит отследить вероятность запуска комплекса сигнальных событий приводящих к появлению специфических маркеров, являющихся признаками длительно текущего воспалительного процесса, которые могут участвовать в формировании постковидного синдрома у пациентов с БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аминов Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильев А.Г., Фатыхов Р.Г. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» // Вестник современной клинической медицины. 2021. Т. 14, Выпуск 6. С 94-104.
2. Лобова Т.Г., Виткина Т.И., Динамика параметров периферической крови у здоровых добровольцев, перенесших COVID-19 / Сборник научных статей международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы патофизиологии»: под общ. ред. Н.В. Ларевой. Чита: Издательство Читинская государственная медицинская академия, 2022. С 39-41.
3. Лобова Т.Г., Виткина Т.И., Влияние перенесенной коронавирусной инфекции на состояние гемостаза и гематологические параметры крови у здоровых лиц // XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов под ред. академика А.Г. Чучалина. Москва, 2022. С.42.
4. Жмуров Д.В. Парфенова М.А. Семенова Ю.В. «Бронхиальная астма» 2020г. «Colloquium-journal» #14(66)? 2020/MEDICAL SCINCES
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020

УДК: 5742:57.044

Т.И. Виткина¹ д-р биол. наук, **М.П. Соболевская**¹, канд. биол. наук,

Д.Н. Черенков², студент 3 курса

¹*Владивостокский филиал ДНЦ ФПД – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток*

²*Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток*

СОДЕРЖАНИЕ ФТАЛАТОВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ ГОРОДА ВЛАДИВОСТОКА

Введение. Фталаты (эферы фталевой кислоты) широко используются как пластификаторы [3] в таких отраслях как медицина, производство стройматериалов и косметических продуктов; присутствуют в значительном количестве изделий (детские игрушки, половые покрытия, отделочные материалы, мебель, пластиковая посуда, обувь и одежда, шприцы, упаковочные материалы, репелленты, парфюмерия) [1, 3, 5, 7, 8, 10]. Фталаты постепенно выделяются из изделий, и хотя их однократное воздействие малоопасно, многократное может оказывать политропное влияние с поражением органов и вызывать хроническую интоксикацию. Например, дибутилфталат (ДБФ) способен вызвать вегетативно-сосудистые нарушения, астению и нарушение менструальной функции [6,9]. Из-за всё большей осведомлённости об опасности для здоровья, фталаты с более низкой молекулярной массой, производные от спиртов С3-С6, постепенно заменяются во многих продуктах в США, Канаде и странах Европейского Союза высокомолекулярными формами и альтернативными соединениями. Однако на рынке по-прежнему преобладают пластификаторы с высоким содержанием опасных фталатов [2]. Учитывая все эти факторы, возникает необходимость исследований содержания фталатов в городской воздушной среде. Так как в Приморском крае подобных исследований не проводилось, целью данной работы явилось изучение содержания фталатов ассоциированных с микрозвесами приземного слоя атмосферного воздуха города Владивостока.

Материалы и методы. Для проведения исследования были собраны пробы твёрдых взвешенных частиц (ТВЧ) в приземном слое города Владивостока в период с 2017 по 2022 год. Пробы были взяты из двух зон города: материковой части в районе Вторая речка, характеризующейся высокой плотностью застройки, промышленными предприятиями и высоким уровнем автомобильного трафика (зона с высоким загрязнением), и островной части (о. Русский) в районе посёлка Экипажный, где плотность застройки

ниже, автомобильный трафик низкий, промышленные предприятия вблизи отсутствуют.

Пробы атмосферного воздуха были отобраны с помощью электрического аспиратора ПУ-4Э (ЗАО «ХИМКО», Россия) на фильтр (АФА-ВП-20), параллельно были фиксированы метеорологические показатели на протяжении всего цикла. Фильтры были взвешены на электронных весах Shimadzu (Япония), рассчитана общая массовая концентрация взвешенных веществ в единице объема атмосферного воздуха (мг/м^3). Для определения качественного и количественного состава фталатов, ассоциированных с ТВЧ, был использован метод газовой хроматографии с последующим масс-спектрометрическим детектированием (Shimadzu ГХ-МС QP2020). Полученные соединения были идентифицированы с использованием базы данных NIST20 путем сравнения полученных для них масс-спектров с масс-спектрами известных соединений. Результаты анализа фталатов были представлены в процентном соотношении.

Результаты. Во взятых пробах были найдены 3 вида производных фталлиевой кислоты: дибутил (ДБФ), диизобутил (ДИБФ) и диэтилгексил (ДЭГФ) фталаты. В таблице 1 указан процент проб, в которых было зафиксировано содержание каждого вида фталатов в определенном диапазоне (до 20%, до 40%, до 60% и т. д.).

Таблица 1.

Распределение процентного содержания фталатов в пробах на материковой и островной частях г. Владивостока.

Зона города	ДБФ: до 20%	ДБФ: до 42%	ДИБФ: до 20%	ДИБФ: до 40%	ДИБФ: до 69%	ДЭГФ: до 20%	ДЭГФ: до 40%	ДЭГФ: до 60%	ДЭГФ: до 90%
Материковая часть	51%	49%	25,70%	48,60%	25,70%	5,90%	26%	41,40%	26,50%
Островная часть	61%	39%	11%	55%	33%	11%	22%	48%	22%

Доминирующим компонентом смеси в приземном слое атмосферного воздуха как материковой части г. Владивостока, так и о. Русский является ДЭГФ (45–50%), далее ДИБФ (29–31%) и меньше всего представлен ДБФ (18–20%). В сравнении смесей в смеси полученной на о. Русский замечено увеличение процентного количества ДИБФ и уменьшение количества ДЭГФ и ДБФ.

Изучение проб на содержание ДБФ, ДИБФ и ДЭГФ показало, что на материковой части города 51% проб содержали до 20% ДБФ ($M_e = 14,4$), в то время как в 49% проб содержание ДБФ достигало 42% ($M_e = 27$). На ост-

ровной части города 61% проб содержали до 19% ДБФ (Ме = 15,05), а в 39% проб содержание ДБФ достигало 30% (Ме = 24,5).

Структурное распределение ДИБФ на материковой части города выглядело следующим образом: 25,7% проб содержали до 20% фталата (Ме = 15,7), 48,6% проб содержали до 40% фталата (Ме = 30,6), а в 25,7% проб содержание фталата достигало до 69% (Ме = 53,6). На островной части города в 11% проб содержание ДИБФ составляло до 20% (Ме = 13,5), в 55% проб - до 40% (Ме = 26,8), в 33% проб - до 62,8% (Ме = 52,6).

Относительно ДЭГФ на материковой части города было обнаружено, что в 5,9% проб содержание ДЭГФ было до 20% (Ме = 18,7), в 26% проб - до 40% (Ме = 39,8), в 41,4% проб - до 60% (Ме = 49,2), в 26,5% проб - до 90% (Ме = 72,2). На островной части города в 11% проб содержание ДЭГФ составляло до 20% (Ме = 18,7), в 22% проб - до 40% (Ме = 32,9), в 48% проб - до 60% (Ме = 46,2), а в 22% проб - до 75% (Ме = 66,4).

Выводы. В обеих зонах г. Владивостока наблюдается загрязнение приземного слоя атмосферного воздуха ДБФ, ДИБФ и ДЭГФ в ассоциации с ТВЧ. На материковой части города обнаружено больше проб с содержанием ДБФ до 40%. На обеих частях города наибольшее количество проб содержало ДИБФ до 40%, медианные значения были сопоставимы. Содержание ДЭГФ в обеих зонах города находится в пределах 40–60%, однако на материковой части наблюдаются более высокие медианные значения (до 90%).

Таким образом, данные указывают на наличие проблем с загрязнением приземного слоя атмосферного воздуха в г. Владивостоке, в частности, на наличие опасных эфиров фталевой кислоты. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости принять меры для уменьшения загрязнения, увеличения контроля за выбросами вредных веществ и осуществления мониторинга содержания фталатов в приземном слое атмосферного воздуха.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майстренко В.Н., Ключев Н.А. Эколого-аналитический мониторинг стойких органических загрязнителей // БИНОМ. Лаборатория знаний. М., 2004. 328.
2. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study / C.G. Bornehag et al. // Environmental health perspectives. 2004. Т. 112, №14. С. 1393-1397.
3. Cao X.L. Phthalate esters in foods: sources, occurrence, and analytical methods // Comprehensive reviews in food science and food safety. 2010. Т. 9, №1. С. 21-43.

4. Occurrence and Risk Assessment of Personal PM_{2.5}-Bound Phthalates Exposure for Adults in Hong Kong / J. Chen et al. // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022. T. 19, №. 20.
5. Heudorf U., Mersch-Sundermann V., Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure // International journal of hygiene and environmental health. 2007. T. 210, №5. С. 623-634.
6. Halden R.U. Plastics and health risks // Annual review of public health. 2010. T. 31. С. 179-194.
7. Mohamed M.A., Ammar A.S. Quantitative analysis of phthalates plasticizers in traditional egyptian foods (koushary and foul medams), black tea, instant coffee and bottled waters by solid phase extraction-capillary gas chromatography-mass spectrometry // American Journal of Food Technology. 2008. T. 3, №5. С. 341-346.
8. Assessing human exposure to phthalic acid and phthalate esters from mineral water stored in polyethylene terephthalate and glass bottles / P. Montuori et al. // Food Additives and Contaminants. 2008. T. 25, №4. С. 511-518.
9. Mylchreest E., Cattley R.C., Foster P.M.D. Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to Di (n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism? // Toxicological sciences. 1998. T. 43, №1. С. 47-60.
10. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust / R.A. Rudel et al. // Environmental science & technology. 2003. T. 37, №20. С. 4543-4553.

УДК 576.311.347+616.2

Е.В. Кондратьева¹, канд. биол. наук,

Т.И. Виткина¹, д-р биол. наук, профессор РАН, **И.Ю. Шадрин**²

¹*Владивостокский филиал ДНЦ ФПД – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток*

²*Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток*

ВЛИЯНИЕ ТВЕРДЫХ ВЗВЕШЕННЫХ ЧАСТИЦ НА СОСТОЯНИЕ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК У ЛИЦ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

Введение. Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических респираторных неинфекционных заболеваний по

данным Всемирной организации здравоохранения. В основе БА лежат процессы воспаления. Симптомы и течение БА могут усугубляться под воздействием различных патогенных факторов [9].

Твердые взвешенные частицы (ТВЧ) атмосферного воздуха, образующиеся в результате лесных пожаров, транспортной нагрузки и промышленной деятельности, относятся к одним из наиболее патогенных факторов загрязнения воздуха [1, 5]. Непосредственной мишенью воздействия ТВЧ являются легкие: формирование окислительного стресса и активация клеточных сигнальных путей приводят к развитию системного воспаления [3, 4, 6, 10].

Как известно, в защите организма от патогенных факторов принимают участие неспецифические и специфические параметры иммунитета. Активация и инфильтрация врожденных и адаптивных иммунных клеток является ключевой характеристикой воспаления [8]. Воздействие ТВЧ способно вызывать повреждение органелл, запуск процессов апоптоза, и, при более интенсивном воздействии – некроза [2, 7].

Целью работы явилась оценка влияния модельных взвесей ТВЧ г. Владивостока на состояние лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов у пациентов с бронхиальной астмой.

Материал и методы исследования

В экспериментальном исследовании *in vitro* участвовали 85 человек: 55 пациентов с частично контролируемой БА легкой степени тяжести и 30 здоровых добровольцев (группа контроля). Средний возраст составил $45 \pm 4,5$ лет. Диагноз БА устанавливали в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2022), международной классификации болезней 10-го пересмотра.

В качестве ТВЧ использовали модельную смесь веществ, соответствующую загрязнению приземного слоя атмосферного воздуха района г. Владивостока с высокой техногенной нагрузкой. Модельная взвесь содержала металлы, сажу, пепел, органические вещества, синтетические вещества и минералы.

Состояние субпопуляций иммунокомпетентных клеток оценивали методом проточной цитометрии на цитофлюориметре BD FACSCanto II. Для исследования количества апоптотических и некротических клеток использовали флуоресцентные красители.

Статистическую значимость различий между показателями оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$.

Результаты исследования

По сравнению с группой контроля максимальный коэффициент апоптоза при воздействии ТВЧ наблюдается у лиц с БА в популяциях клеток неспецифического иммунитета – моноцитов и нейтрофилов (выше в 1,5 раза для обеих популяций ($p < 0,001$)) (рис. 1). Статистически значимых различий коэффициентов апоптоза адаптивного иммунитета в лимфоцитарной популяции здоровых лиц и пациентов с БА, не выявлено. Сходная картина наблюдается и в общей лейкоцитарной популяции.

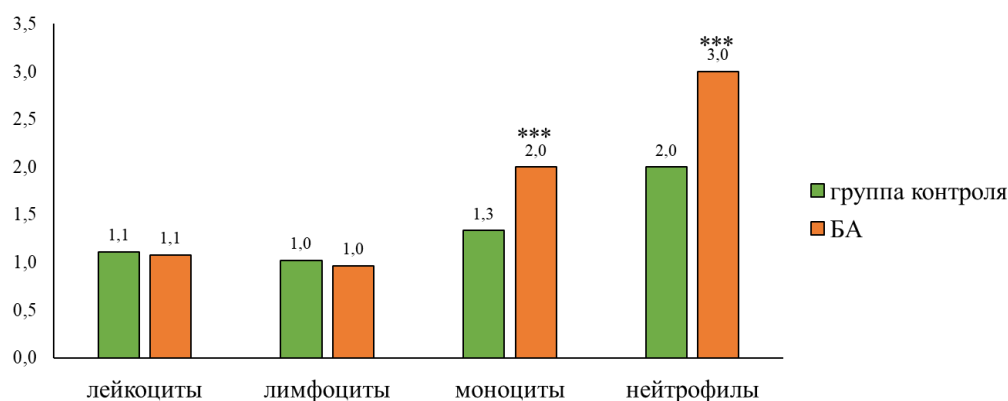


Рис. 1. Коэффициент апоптоза при воздействии ТВЧ.

Статистическая значимость относительно группы контроля: *** – $p < 0,001$

Анализ соотношения коэффициентов некроза и апоптоза иммунокомпетентных клеток при воздействии ТВЧ показывает превалирование процессов некроза лимфоцитов и лейкоцитов у лиц с БА, о чем свидетельствует его значимое повышение (в популяции лимфоцитов – в 1,2 раза ($p < 0,001$), лейкоцитов – в 1,7 раз ($p < 0,001$)) (рис. 2). Для субпопуляций клеток врожденного иммунитета (моноцитов и нейтрофилов) у пациентов с БА характерно преобладание процессов апоптоза (в 1,8 раз ($p < 0,05$)).

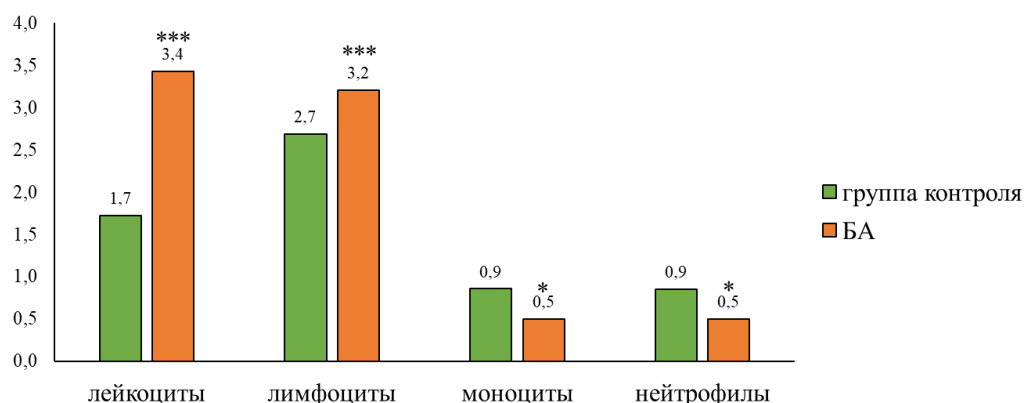


Рис. 2. Соотношение коэффициентов некроза и апоптоза. Статистическая значимость относительно группы контроля: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$

Таким образом, при воздействии ТВЧ у обследуемых групп наблюдаются структурно-функциональные нарушения иммунокомпетентных клеток за счет активации как апоптотических, так и некротических процессов. При этом значимый дисбаланс характерен для лимфоцитов, которые вносят наибольший вклад в общий статус иммунокомпетентных клеток. Клетки неспецифического иммунитета (моноцитарное и нейтрофильное звено) при действии ТВЧ наиболее подвержены изменению энергетического статуса за счет интенсификации апоптоза. Параметры адаптивного иммунитета (лимфоцитарное звено) под влиянием микровзвесей запускают некротические процессы. При этом для лиц с БА характерно более выраженное проявление обоих путей гибели клеток. Патофизиологические механизмы взаимодействия иммунокомпетентных клеток с микротоксикантами воздушной среды требуют дальнейшего детального изучения для формирования стратегии лечебно-профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веремчук Л.В., Виткина Т.И. Методические аспекты оценки экологической зависимости заболеваний в Приморском крае. Владивосток: Изд-во Дальневост. федерал. ун-та, 2020. 292 с. ISBN 978-5-7444-4807-3. <https://doi.org/10.24866/7444-4807-3>.
2. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Кондратьева Е.В., Жукова Н.В., Антонюк М.В., Кнышова В.В., Минеева Е.Е. Морфофункциональное состояние митохондрий клеток крови при бронхиальной астме // Клиническая медицина. 2015. Т.93, №10. С. 47-51.
3. Кондратьева Е.В., Виткина Т.И. Функциональное состояние митохондрий при хронических респираторных заболеваниях // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. №84. С. 116-126. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-116-126>.
4. Barskova L.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Kondratyeva E.V., Veremchuk L.V. Mechanism of Response of Alveolar Macrophages in Wistar Rats to the Composition of Atmospheric Suspensions // Atmosphere. 2022. Vol. 13, N 9:1500. <https://doi.org/10.3390/atmos13091500>.
5. Golokhvast K., Vitkina T., Gvozdenko T., Kolosov V., Yankova V., Kondratieva E., Gorkavaya A., Nazarenko A., Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman J., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of Atmospheric Microparticles on the Development of Oxidative Stress in Healthy City/Industrial Seaport Residents // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Vol. 2015, Article ID 412173, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/412173>.

6. Kondratyeva E.V., Vitkina T.I. Effect of atmospheric particulate matter on the functional state of mitochondria // Russian Open Medical Journal. 2023. Vol. 12, N1: e0106. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2023.0106>.
7. PM2.5 and the typical components cause organelle damage, apoptosis and necrosis: Role of reactive oxygen species / X. Shan, L. Liu, G. Li et al. // Sci Total Environ. 2021. 782:146785. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.146785.
8. Innate-adaptive immunity interplay and redox regulation in immune response / L. Sun, X. Wang, J. Saredy et al. // Redox Biol. 2020. 37:101759. doi: 10.1016/j.redox.2020.101759. Epub 2020 Oct 10.
9. WHO. Chronic respiratory diseases (asthma, COPD). 15 July 2019. <https://www.who.int/westernpacific/healthtopics/chronic-respiratory-diseases>.
10. Adverse outcome pathway of fine particulate matter leading to increased cardiovascular morbidity and mortality: An integrated perspective from toxicology and epidemiology / Y. Yu, Q. Sun, T. Li et al. // J Hazard Mater. 2022. Vol. 430. Article ID: 128368. doi: 10.1016/j.jhazmat.2022.128368.

Е.Е. Минеева, канд.мед наук, **Н.Д. Рожкова**, **М.В. Антонюк**, д-р мед. наук,
В.В. Кнышова, канд. мед. наук

*Владивостокский филиал ДНЦ ФПД - НИИ медицинской климатологии и
восстановительного лечения, г. Владивосток*

СОСТОЯНИЕ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГАЛЯЦИОННЫМ ЭКСТРАМЕЛКОДИСПЕРСНЫМ КОМБИНИРОВАННЫМ ПРЕПАРАТОМ

Дисфункция малых дыхательных путей (МДП) выявляется у большинства больных бронхиальной астмой (БА) и рассматривается как важный патофизиологический аспект заболевания. С дисфункцией МДП связывают утяжеление течения БА, более быстрое развитие симптомов и увеличение риска обострений [1, 2, 3].

Стандартная фармакотерапия БА направлена на устранение бронхоспазма, снижение воспаления в дыхательных путях, восстановление бронхиальной проходимости, уменьшение количества рецидивов и достижение стой-

кой ремиссии. Однако отсутствие должной эффективности стандартной фармакотерапии у лиц с поражением МДП делает актуальным проблему доставки лекарственных средств в бронхи среднего и мелкого диаметра. Исследования показали, что использование аэрозолей, содержащих частицы размером не более 1,5 мкм, увеличивают депозицию ингалируемых лекарственных веществ в легкие в 2 и более раз по сравнению со стандартными карманными ингаляторами [5]. В связи с этим, представляет интерес изучение ответной реакции МДП на лечение фиксированным экстрамелкодисперсным ингаляционным препаратом у пациентов с БА.

Цель исследования: оценить клинико-функциональную эффективность терапии комбинированным ингаляционным экстрамелкодисперсным препаратом формотерол/беклометазон у пациентов с частично контролируемой бронхиальной астмой.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в дизайне проспективного одноцентрового сравнительного исследования. Основную группу составили 15 пациентов БА легкой степени тяжести, частично контролируемого течения (средний возраст $63,04 \pm 6,87$). Группу контроля составили 25 добровольцев, без бронхолегочной патологии. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Пациенты основной группы получали базисную медикаментозную терапию фиксированным экстрамелкодисперсным ингаляционным препаратом (беклометазона дипропионат 200-400 мкг/сутки и В₂-агонист пролонгированного действия формотерола фумарат 12-24 мкг/сутки). Исследование осуществлено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.) на условиях добровольного информированного согласия. Эффективность терапии оценивали по показателям функции внешнего дыхания до и после лечения.

Диагноз БА установлен в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА [6]. Дисфункцию МДП диагностировали при наличии «воздушных ловушек» (увеличение ООЛ более 140% и доли ООЛ в структуре ОЕЛ – более 125% от должных значений) или признаков гиперинфляции (увеличение ФОЕ более 130 % от должного по данным бодиплетизмографии [4].

В исследование не включались пациенты с БА неконтролируемым течением, хронической обструктивной болезнью легких, профессиональными заболеваниями бронхолегочной системы, заболеваниями внутренних органов в стадии декомпенсации.

Пациентам проводилось клинико-лабораторное обследование в соответствии со стандартами обследования пульмонологических больных. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на аппарате Master Screen Body (Германия). По данным спирометрии оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), емкость вдоха (Е вд.), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), процентное соотношение ОФВ₁ к ЖЕЛ (ОФВ₁/ЖЕЛ), процентное соотношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ (ОФВ₁/ФЖЕЛ), до применения бронходилататора. Для исследования обратимости обструкции применяли пробу с салбутамолом (400 мкг). С помощью бодиплетизмографии оценивали статические легочные объемы и емкости: функциональную остаточную емкость (ФОЕ), остаточный объем легких (ООЛ), общую емкость легких (ОЕЛ), процентное соотношение ООЛ /ОЕЛ (ООЛ/ОЕЛ) и бронхиальное сопротивление на вдохе (Сопр. вд.) и выдохе (Сопр. выд.).

Для определения уровня контроля над заболеванием использовали тест ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire), количество баллов от 0,75 до 1,5 свидетельствовало о частично контролируемой бронхиальной астме.

Полученные данные обрабатывали с использованием прикладной программы «Statistica», версия 6,1 для Windows. Результаты статистической обработки представлены в виде средней арифметической (М) и ошибки среднего арифметического измерения (m). Статистическую значимость различий между группами оценивали при нормальном распределении с помощью t-критерия Стьюдента, при ненормальном распределении с помощью критерия Уилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости более 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

У пациентов основной группы до лечения отмечалось снижение показателей функции внешнего дыхания относительно контрольной группы: ЖЕЛ на 6,1%, ОФВ₁ на 28,3%, ОФВ₁/ЖЕЛ на 26,8%, ОФВ₁/ФЖЕЛ на 20,7% от должного (табл. 1).

Оценка по ACQ тесту составила 1,69 балла, что свидетельствовало о частичном контроле над заболеванием. У больных БА выявлено увеличение ФОЕ на 31,7%, ООЛ на 71%, ОЕЛ на 19,3%, соотношение ООЛ/ОЕЛ на 48,4% от должного по сравнению с контрольной группой. Изменение параметров свидетельствовали о наличии воздушных ловушек и легочной гиперинфляции, характеризующих дисфункцию МДП.

Таблица 1.

Динамика показателей ФВД у пациентов контролируемой БА на фоне медикаментозного лечения

Параметры ФВД	Группа контроля n=25	БА с дисфункцией МДП до лечения (1-я группа), n=15 (2)	БА с дисфункцией МДП после лечения, (2-я группа) n=15 (3)	Критерий Стьюдента
ЖЕЛ, % от должного	110,52 ± 2,78	103,77±20,88	107,26±18,26	0,11
Евд., % от должного	108,28 ± 3,61	119,92±29,69	137,39±28,18	0,002
ФЖЕЛ, % от должного	110,31 ± 2,8	96,28±21,64	98,99±16,47	0,35
ОФВ ₁ , % от должного	104,45 ± 2,31	74,93±22,66	77,91±18,42	0,254
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	77,57 ± 1,48	56,75±7,97	57,52±8,2	0,468
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	80,37 ± 1,35	63,72±7,27	64,91±9,07	0,489
Сопр. вдоха, кПа с/л	0,18 ± 0,02	0,51±0,25	0,47±0,15	0,439
Сопр. выдоха, кПа с/л	0,23 ± 0,02	1,11±0,57	0,85±0,39	0,091
ФОЕ, % от должного	107,02 ± 3,24	140,97±39,02	118,41±24,96	0,021
ООЛ, % от должного	100,03 ± 3,23	171,07±46,82	149,23±30,51	0,042
ОЕЛ, % от должного	101,48 ± 2,3	121,08±25,24	113,86±17,02	0,081
ООЛ/ОЕЛ, %	94,66 ± 2,45	140,53±14,4	131,27±16,66	0,024
АСQ (баллы)		1,69±0,96	1,39±0,81	0,114

Примечание: р– статистическая значимость различий между группой до лечения и по окончании терапии.

Через 3 месяца применения комбинированного ингаляционного экстрамелкодисперсного препарата формотерол/ беклометазон пациенты отмечали положительную динамику клинических проявлений (уменьшение одышки, кашля, снижение количества приступов удушья). Согласно АСQ теста наблюдалось снижение балла на 17,7% от исходного значения, что указывает на улучшение контроля заболевания. На фоне лечения отмечалось статистически значимое снижение параметров легочных объемов. Так, ФОЕ снизилось на 16% (p=0,021), увеличение Евд на 14% (p=0,002), ООЛ – на 12,7% (p=0,042), доля ООЛ в ОЕЛ на 6,5% (p=0,024) по сравнению с показателями до начала лечения, что свидетельствовало о снижении дисфункции МДП.

Выводы. Результаты исследования показали, что применение фиксированного экстрамелкодисперсного ингаляционного препарата приводит к уменьшению «воздушных ловушек» и нормализации показателей, характеризующих легочную гиперинфляцию как проявление дисфункции МДП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Олышева И.А., Токмачев Е.В. Возможности контроля над бронхиальной астмой: роль малых дыхательных путей // Пульмонология. 2011. №2. С. 101-108.

2. Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Гельцер Б.И., Минеева Е.Е., Гвозденко Т.А. Дисфункция малых дыхательных путей при бронхиальной астме // Пульмонология. 2019. Т. 29, №6. С. 725-733.
3. Минеева Е.Е., Антонюк М.В., Юренко А.В., Гвозденко Т.А., Уксуменко А.А. Дисфункция малых дыхательных путей и состояние легочной функции при легкой бронхиальной астме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 78. С. 76-83.
4. Минеева Е.Е., Антонюк М.В., Юренко А.В., Гвозденко Т.А. Состояние малых дыхательных путей при бронхиальной астме Функциональное состояние малых дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением // Терапевтический архив. 2019. №1. С. 60-63.
5. Фассахов Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы // Медицинский совет. 2017. №18. С. 56-60.
6. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2019). URL: <http://www.ginasthma.com>

В.В. Кнышова, канд. мед. наук, **Е.Е. Минеева**, канд. мед. наук,

Т.П. Новгородцева, д-р биол. наук

Владивостокский филиал ДНЦ ФПД - НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С РАЗНЫМИ Т-ХЕЛПЕРНЫМИ ТИПАМИ ИММУННОГО ОТВЕТА

Основным патофизиологическим нарушением при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является экспираторное ограничение скорости воздушного потока, а важным звеном патогенеза функциональных нарушений – легочная гиперинфляция (ЛГИ) [2, 4]. Гиперинфляция лежит в основе прогрессирования патологического процесса, развития эмфизематозного типа заболевания и нарастающего явления хронической дыхательной недостаточности [3, 4]. Стойкое и прогрессирующее ограничение скорости воздушного потока связывают с хроническим воспалением системно-

го характера, которое может протекать по различным вариантам Т-хелперного (Th) иммунного ответа [5, 6].

Цель исследования: установить особенности состояния функции внешнего дыхания у пациентов с ХОБЛ при различных Th-типах иммунного ответа.

Материалы и методы исследования. В проспективном сравнительном исследовании участвовали 197 больных ХОБЛ с нарушением бронхиальной проходимости I, II, III степени и 32 добровольца без бронхолегочной патологии, составившие группу контроля. Исследование проводилось на условиях подписания информированного согласия, в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (2013).

Диагноз хроническая обструктивная болезнь легких устанавливали в соответствии с Глобальной стратегией: диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (*GOLD 2018*) и Федеральных клинических рекомендаций «Хроническая обструктивная болезнь легких» 2018 г. [2]. У пациентов с ХОБЛ путем редукции данных цитокинового профиля с использованием факторного и кластерного анализа выделены Th1 (62 чел.), Th1/Th17 (53 чел.) и Th17 (82 чел) типы иммунного ответа. Состояние функции внешнего дыхания (ФВД) оценивали по данным спирометрии и бодиплетизмографии. Методом спирометрии определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), индекс Генслера (ОФВ1/ФЖЕЛ), резервные объемы выдоха и вдоха. Расчет должных значений проводили с использованием референсных величин, предложенных Глобальной инициативой по изучению функции легких (GLI 2012) (ERS Global Lung..., 2012). Обратимость бронхиальной обструкции оценивали с помощью бронходилатационного теста с использованием β_2 -агониста короткого действия - сальбутамола 400 мкг [2]. Методом бодиплетизмографии оценивали бронхиальное сопротивление и статические легочные объемы и емкости, в том числе функциональную остаточную емкость легких (ФОЕ), общую емкость легких (ОЕЛ); остаточный объем легких (ООЛ); отношение остаточного объема легких к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ). Анализ легочных объемов проводился с использованием должных значений, которые рассчитываются по формулам, рекомендуемым ERS и ATS 2005, с выражением результатов в процентах от должного значения.

При оценке результатов пользовались показателями нормы и градаций отклонений от нормы объемов и емкостей легких, предложенными Каменевой М.Ю. [1]. При наличии обструкции дыхательных путей и увеличения ФОЕ, ООЛ и его доли в ОЕЛ в сочетании с повышенным или нормальным показателем бронхиального сопротивления на выдохе диагностировали гиперинфляцию, характеризующую преобладание у пациента эмфизематозного типа заболевания [1, 2]. При наличии обструкции дыхательных путей и увеличения бронхиального сопротивления на выдохе на фоне нормальных показателей легочных емкостей и объемов диагностировали бронхоконстрикцию, характеризующую преобладание у пациента бронхитического фенотипа.

Полученные данные обрабатывали с использованием прикладной программы «Statistica», версия 6,1 для Windows. Результаты статистической обработки представляли в виде средней арифметической (М) и ошибки среднего арифметического измерения (m). Статистическую значимость различий между группами оценивали при нормальном распределении с помощью t-критерия Стьюдента, при ненормальном распределении с помощью критерия Уилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости более 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

У больных ХОБЛ с Th1 типом иммунного ответа в 77% случаев установлен бронхитический тип ХОБЛ, который характеризовался снижением постбронходиляционного ОФВ1 до 87% от должного и увеличением бронхиального сопротивления на выдохе в 2,9 раза ($p < 0,01$) относительно контрольной группы и нормальных значений (рис. 1).

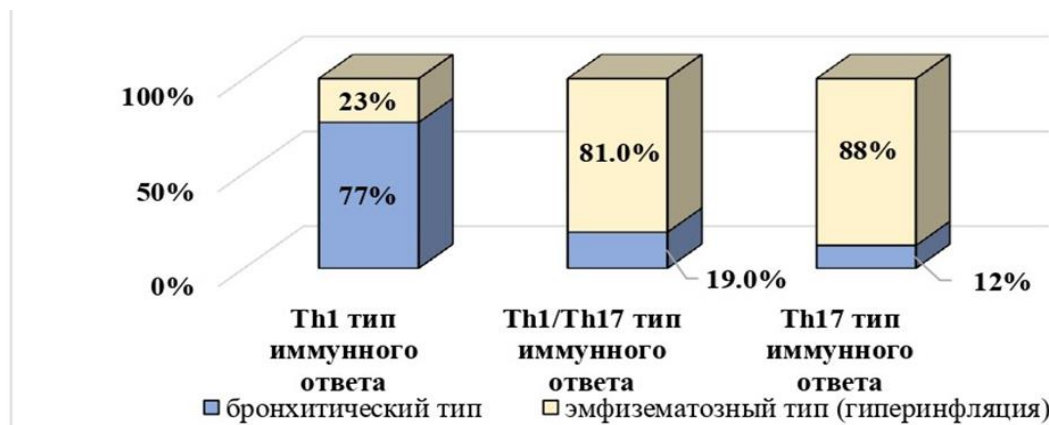


Рис. 1. Распределение бронхитического и эмфизематозного типа у больных ХОБЛ с разными типами иммунного ответа, в % от числа больных в группе

Показатели статических объемов ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ и соотношение ООЛ/ОЕЛ находились в границах нормальных значений и статистически значимо не отличались от показателей контрольной группы. У 23% пациентов с Th1 типом иммунного ответа определялся эмфизематозный тип ХОБЛ, проявляющийся снижением ОФВ1 до 79% от должного, увеличением статических объемов ООЛ на 72,2% ($p<0,01$), соотношения ООЛ/ОЕЛ на 64,4% ($p<0,01$) и функциональной остаточной емкости легких – на 37,6% ($p<0,05$) относительно показателей контрольной группы.

У пациентов с Th1/Th17 типом иммунного ответа бронхитический тип ХОБЛ установлен в 19% случаев и характеризовался снижением ОФВ1 до 73,8% и увеличением бронхиального сопротивления на выдохе в 2,7 раза ($p<0,01$) относительно контрольной группы и нормальных значений. У 81% больных ХОБЛ с Th1/Th17 типом иммунного ответа установлен эмфизематозный тип заболевания. В этой подгруппе отмечалось снижение ОФВ1 до 58,2%, увеличение статических объемов ООЛ на 118,7% ($p<0,01$), ОЕЛ на 30% ($p<0,05$), соотношение ООЛ/ОЕЛ на 73,2% ($p<0,01$) и ФОЕ на 78,5% ($p<0,01$) относительно контрольных значений, что свидетельствует о развитии гиперинфляции.

В группе больных с Th17 типом иммунного ответа бронхитический тип ХОБЛ установлен в 12% случаев. Снижение ОФВ1 составило 85,9%, а бронхиальное сопротивление на выдохе превышало верхнюю границу нормы и было выше в 2,9 раза ($p<0,01$) по сравнению с показателем контрольной группы. В 88% случаев у пациентов с ХОБЛ и Th17 типом иммунного ответа определялся эмфизематозный тип заболевания. Отмечалось снижение постбронходилатационного ОФВ1 до 55,8%, увеличение ООЛ на 125% ($p<0,01$), ОЕЛ на 138,5% ($p<0,01$), соотношения ООЛ/ОЕЛ на 43,8% ($p<0,05$) и ФОЕ на 87,7% ($p<0,01$) относительно показателей контрольной группы. легочную гиперинфляцию и преобладание у пациентов.

По результатам сравнительного анализа при бронхитическом фенотипе ХОБЛ не выявлено статистически значимых различий между показателями легочных объемов и бронхиального сопротивления у больных с изучаемыми типами иммунного ответа. При эмфизематозном типе ХОБЛ с реполяризацией Th1 в сторону Th17 иммуннорегуляторного пути наблюдается статистически значимое ($p<0,05$) увеличение ООЛ, ФОЕ, соотношения ООЛ/ОЕЛ и бронхиального сопротивления на выдохе. Наибольшее увеличение параметров отмечается при Th17 типе иммунного ответа.

Выводы. Таким образом, у больных ХОБЛ частота развития клинко-функционального фенотипа заболевания ассоциируется с типом иммунного ответа. При Th1- типе иммунного ответа преобладает бронхитический фенотип ХОБЛ. При переключении системного воспаления с Th1- типа иммунного ответа на Th17 фенотип возрастает частота эмфизематозного типа ХОБЛ и усиливается степень тяжести проявления легочной гиперинфляции, лежащей в основе его формирования. Полученные данные расширяют представление об иммунологических механизмах прогрессирования ХОБЛ и явятся основой для разработки персонифицированных подходов к терапии данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каменева М.Ю. Исследование функции внешнего дыхания // Интерстициальные заболевания легких: руководство для врачей / под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. СПб.: Нордмедиздат, 2005. С.50-59.
2. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов и др. // Пульмонология. 2022. Т. 32, №3. С. 356-392.
3. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine / C.A. Brandsma, M. Van den Berge, T.-L. Hackett et al. // J Pathol. 2020. Vol. 250. Is. 5. P. 624-635.
4. Das N., Topalovic M., Aerts J.M., Janssens W. Area under the forced expiratory flow-volume loop in spirometry indicates severe hyperinflation in COPD patients. // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019. Vol.14. С. 409-418.
5. CD4+ T-cell profiles and peripheral blood ex-vivo responses to T-cell directed stimulation delineate COPD phenotypes / M.E.P. Roberts, B.W. Higgs, P. Brohawn et al. // Chronic Obstr. Pulm. Dis. 2015. Vol. 2, №4. P. 268.
6. Salimbene I., Salimbene O., Panepinto D., Zanetti MC. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a Systemic Disease: A Multiparametric Approach // Am J Biomed Sci & Res. 2022. Vol. 16, Is. 2. AJBSR.MS.ID.002210.

А.В. Юренко, канд. мед. наук, **М.В. Антонюк**, д-р мед. наук,
Е.Е. Минеева, канд. мед. наук, **Т.П. Новгородцева**, д-р биол. наук.
*Владивостокский филиал ДНЦ ФПД - НИИ медицинской климатологии и
восстановительного лечения, г. Владивосток*

ЛИПИДНЫЕ ТРИГГЕРЫ ДИСФУНКЦИИ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Введение. Бронхиальная астма (БА) до настоящего время остаётся одной из актуальных проблем медицины. У пациентов с БА легкой степени тяжести, ассоциированной с ожирением, поражаются как центральные бронхи, так и дистальные отделы легких, которые проявляются генерализованной бронхиальной обструкцией и дисфункцией малых дыхательных путей (МДП) [1].

Определенное место в физиологии и патологии легких отводится липидам, играющим важнейшую роль в поддержании энергетического баланса клетки и осуществлении внутриклеточной и межклеточной сигнализации. Хроническое воспаление дыхательных путей регулируется сложной сетью медиаторов, ключевая роль среди которых отводится метаболитам полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) – эйкозаноидам (лейкотриены, тромбоксаны и др.) [4]. В легких фосфолипиды (ФЛ) являются основными компонентами сурфактанта и изменение в нем молекулярных видов ФЛ, в том числе с алкенильной связью – плазмалогенов, взаимосвязано с патогенезом бронхолегочной патологии, в частности, БА, муковисцидоза, острого респираторного дистресс-синдрома и т.д. [2].

Таким образом, изучение роли жирных кислот и их метаболитов в формировании системного воспаления при БА позволит выявить основные маркеры развития и прогрессирования бронхиальной обструкции и формирования дисфункции МДП у пациентов с БА легкой степени тяжести, ассоциированной с ожирением (АО).

Цель исследования – изучить модификацию состава жирных кислот и воспалительных медиаторов липидной природы (эйкозаноиды, плазмалогены) в крови больных БА легкой степени тяжести, ассоциированной с ожирением.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.), с одобрения локального биоэтического комитета и на условиях добровольного информированного согласия всех включенных пациентов и добровольцев.

Обследовано 76 пациентов, из них 46 пациентов с БА и АО 1 и 2 степени, средний возраст $50,72 \pm 15,24$ лет. Группу контроля составили 30 условно здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Критерии включения в исследование: БА легкой степени тяжести, частично контролируемого течения; алиментарно-конституциональное ожирение I и II степени; возраст от 30 до 65 лет. Критерии исключения из исследования: БА средней и тяжелой степени тяжести, неконтролируемого течения; хроническая обструктивная болезнь легких; профессиональные заболевания бронхолегочной системы; эндокринные заболевания; алиментарно-конституционное ожирение 3 и 4 степени; заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации.

Диагноз БА выставляли в соответствии с рекомендациями GINA, 2022. Количество баллов теста ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) от 0,75 до 1,5 подтверждало частичный контроль над заболеванием. Для диагностики алиментарно-конституционного ожирения и определения его степени рассчитывали индекс Кетле согласно рекомендациям ВОЗ. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили с помощью спирометрии (на аппарате Master Screen Body (Care Fusion, Германия). С помощью бодиплетизмографии оценивали статические легочные объемы и емкости в % от должных величин: функциональную остаточную емкость (ФОЕ), остаточный объем легких (ООЛ), общую емкость легких (ОЕЛ), процентное соотношение ООЛ/ОЕЛ, бронхиальное сопротивление на вдохе (Сопр. вдоха) и на выдохе (Сопр. выдоха), общее бронхиальное сопротивление (Сопр. общее).

Липиды плазмы крови экстрагировали по методу Блайя и Дайера (Bligh and Dyer, 1959). Уровень жирных кислот (ЖК) и плазмалогенов оценивали по содержанию метиловых эфиров ЖК (МЭЖК) и производных плазмалогенов – диметилацеталей (ДМА), которые определяли методом газожидкостной хромато-масс-спектрометрии. Определяли содержание эйкозаноидов по количеству их стабильных метаболитов в сыворотке крови – тромбоксана В2 (ТХВ2) и лейкотриена В4 (ЛТВ4). Количественный уровень тромбоксана В2 и лейкотриена В4 определяли иммуноферментным методом с использованием ELISA наборов Enzo Life Sciences (США).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием стандартного пакета статистических программ Statistica 6.1 для Windows.

Результаты исследования

При исследовании параметров ФВД по данным бодиплетизмографии установлено, что у пациентов с БА и АО по сравнению с контрольной груп-

пой наблюдалось увеличение показателей сопротивления на вдохе на 88% ($p=0,007$), сопротивления на выдохе на 82% ($p=0,003$) и общего сопротивления на вдохе и выдохе на 89% ($p<0,001$), характерное для бронхообструкции, и ООЛ на 6% ($p=0,037$), как признака наличия «воздушных ловушек» (табл. 1)

Таблица 1

Характеристика ФВД у обследованных пациентов по данным бодиплетизмографии

Показатели	Группа контроля, n = 30	2 группа БА+АО n = 46	Уровень значимости, p
Сопр. вдоха, кПа с/л	0,17 (0,14; 0,2)	0,32 (0,26; 0,38) 23%	$p=0,007$;
Сопр. выдоха, кПа с/л	0,22 (0,15; 0,3)	0,4 (0,34; 0,66)	$p=0,003$
Сопр. Общее, кПа с/л	0,19 (0,14 0,25)	0,36 (0,28; 0,51)	$p<0,001$;
ФОЕ, %	100,4 (92,23; 115,2)	113,5 (103,03; 125,4)	
ООЛ, %	107,85 (92,68; 118,53)	114,05 (105,1; 139,3)	$p=0,037$
ОЕЛ, %	96,5 (92,6; 115,73)	107,6 (96,75; 115,55)	
ООЛ/ОЕЛ, %	98,15 (91,13; 100,5)	102,6 (93,42; 127,32)	

Примечание: Дескриптивные статистики представлены как: Med (Нкв, Вкв), где Med – медиана, Нкв – нижний квартиль, Вкв – верхний квартиль. p – достоверность различий между контрольной и группой пациентов с БА. Приведены значения только для $p<0,05$.

У пациентов с БА и АО по сравнению с контрольной группой выявлены особенности состава ПНЖК, эйкозаноидов и плазмалогенов (табл. 2).

Модификация состава ПНЖК у пациентов по сравнению с контролем характеризовалась статистически значимым снижением относительного содержания физиологически важных ПНЖК семейства n-3 – эйкозапентаеновой (20:5n-3) на 38% ($p=0,012$), докозагексаеновой (22:6n-3) на 34% ($p=0,012$). Отмечено изменение состава ПНЖК семейства n-6: увеличение доли γ -линоленовой (18:3n-6) кислоты на 33% ($p=0,015$) и снижение адреновой (22:4 n -6) кислоты на 29% ($p<0,001$). Содержание арахидоновой кислоты (20:4n-6) у пациентов не отличалось от контрольных уровней. Но снижение доли эйкозапентаеновой (20:5n-3) кислоты привело к увеличению соотношения ее с арахидоновой кислотой (20:4n6/20:5n3) на 15% по сравнению с контролем ($p=0,042$). Дисбаланс ПНЖК n-3 и n-6, характеризующийся накоплением ПНЖК n-6, приводит к преимущественному синтезу их провоспалительных метаболитов. Известно, что ПНЖК n-6 являются основным субстратом синтеза провоспалительных, бронхоконстрикторных медиаторов, в то время как ПНЖК n-3 рассматривают как предшественники противовоспалительных, проразрешающих, вазодилатационных медиаторов

[3]. Выявленное в исследовании смещение баланса между арахидоновой (20:4n-6) и эйкозопентаеновой (20:5n-3) ЖК указывает на высокий риск усиления провоспалительных реакций, которые могут привести к развитию дисфункции МДП при сочетанном течении БА.

Таблица 2

*Состав жирных кислот, плазмалогенов и эйкозаноидов в плазме крови
у обследованных пациентов*

Показатели	Группа контроля, n = 30	2 группа БА+АО, n = 46	Уровень значимо- сти, p
18:2n-6	36,44 (35,23; 37,64)	35,58 (34,57; 38,21)	
18:3n-6	0,3 (0,23; 0,38)	0,4 (0,32; 0,43)	p=0,015
18:3n-3	0,37 (0,32; 0,41)	0,49 (0,4; 0,54)	p<0,001
20:2n-6	0,23 (0,2; 0,29)	0,22 (0,19; 0,25)	
20:3n-6	1,12 (0,98; 1,37)	1,19 (1,12; 1,29)	
20:4n-6	5,93 (5,08; 6,54)	5,35 (4,94; 5,96)	
20:5n-3	0,88 (0,63; 1,07)	0,54 (0,4; 0,71)	p=0,012
20:4n-6/20:5n-3	6,88 (5,35; 9,2)	7,88 (3,91; 13,36)	p=0,042
22:4n-6	0,17 (0,15; 0,2)	0,12 (0,1; 0,14)	p<0,001
22:5n-3	0,49 (0,4; 0,54)	0,41 (0,29; 0,51)	
22:6n-3	2,3 (1,96; 2,54)	1,52 (1,32; 1,65)	p=0,012
16:0ДМА	0,39 (0,36; 0,5)	0,27 (0,24; 0,32)	p=0,002
18:0ДМА	0,28 (0,23; 0,32)	0,19 (0,17; 0,23)	p=0,028
18:1ДМА	0,14 (0,13; 0,15)	0,11 (0,1; 0,12)	
20:0ДМА	0,18 (0,15; 0,18)	0,18 (0,17; 0,2)	
ДМА16:0/МЭЖК16:0	1,91 (1,64; 2,37)	1,32 (1,09; 1,54)	p=0,002
ДМА18:0/МЭЖК18:0	4,03 (3,44; 4,82)	2,76 (2,45; 3,38)	p<0,001
Лейкотриен В4, пг/мл	11,28 (10,43; 12,43)	25,61 (23,03; 29,9)	p<0,001
Тромбоксан В2, пг/мл	62,15 (56,3; 70,85)	90,24 (87,47; 98,54)	p<0,001

Примечание: Дескриптивные статистики представлены как: Med (Нкв, Вкв), где Med – медиана, Нкв – нижний квартиль, Вкв – верхний квартиль. p – достоверность различий между контрольной и группой пациентов с БА. Приведены значения только для p<0,05.

У обследованных пациентов также выявлено снижение уровней ФЛ с алкенильной связью (плазмалогенов) по сравнению с контролем. Так, уровень ДМА16:0 и ДМА18:0 уменьшился на 31% (p=0,002) и 32% (p=0,028) соответственно. Содержание показателя соотношения всех ДМА16:0 к общему содержанию пальмитиновой кислоты в крови (ДМА16:0/МЭЖК16:0) уменьшилось на 30,9% (p=0,002). Уровень показателя относительного содержания всех ДМА18:0 к общему содержанию стеариновой кислоты в крови (ДМА18:0/МЭЖК18:0) снизился на 31,8% (p=0,002).

Таким образом, выявленные изменения липидома плазмы крови указывают на важное значение жирных кислот, плазмалогенов в регуляции функционального состояния МДП при БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минеева Е.Е., Антонюк М.В., Юренко А.В., Гвозденко Т.А. Функциональное состояние малых дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением // Терапевтический архив. 2019. №91 (1). С. 16-63. <https://doi: 10.26442/00403660.2019.01.000031>
2. Bozelli J.C. Jr, Azher S., Epanand R.M. Plasmalogens and Chronic Inflammatory Diseases // Front Physiol. 2021, Oct 21; 12:730829. <https://doi:10.3389/fphys.2021.730829>.
3. Giudetti A.M., Cagnazzo R. Beneficial effects of n-3 PUFA on chronic airway inflammatory diseases // Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2012 Dec; Vol. 99(3-4). P. 57-67. <https://doi: 10.1016/j.prostaglandins.2012.09.006>.
4. The Biosynthesis of Enzymatically Oxidized Lipids / A.A. Hajeyah et al. // Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Nov 19; 11:591819. <https://doi: 10.3389/fendo.2020.591819>.

УДК 616.921.5/616.98

А.В. Зотова, канд. мед. наук, **Т.А. Долгих**, **Н.А. Марунич**, канд. мед. наук
Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

Введение. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – группа многочисленных самостоятельных инфекционных заболеваний, характеризующихся поражением верхних и нижних отделов дыхательных путей человека вирусами, относящимися к различным родам и семействам. Ежегодно ОРВИ удерживают лидирующие позиции по уровню заболеваемости и величине наносимого экономического ущерба как в мире, так и в Российской Федерации [1, 2, 4].

На территории Амурской области в 2022 г. ОРВИ достигли 67,8% в общей структуре инфекционной патологии. В группе воздушно-капельных

инфекций доля ОРВИ составила 95,4%, что выше аналогичного периода на 18,9%. Показатель заболеваемости гриппом вырос в 12,9 раз по сравнению с 2021 г. (2021 г. – снижение в 2,9 раза), 97,6% заболевших пришлось на эпидемический сезон 2022–2023 гг. В эпидемическом сезоне 2021–2022 гг. были зарегистрированы 67 случаев лабораторно подтвержденного гриппа А(Н3N2), в том числе 40 случаев гриппа А(Н3N2), 26 – гриппа А несубтипированного и 1 случай гриппа В [3].

Этиологическая структура ОРВИ многообразна и включает более 200 различных вирусов, ведущее место среди которых занимают Human respiratory syncytial virus (HRSV), Human adenovirus (HAdV), Human parainfluenza virus (HPIV), Influenza viruses A, B (IAV, IBV) и Human coronavirus (HCoV) [1, 2].

В статье представлена этиологическая структура возбудителей острых респираторных вирусных инфекций в Амурской области за периоды с 2018 по 2022 гг., описаны клинические проявления гриппа у пациентов, находившихся на лечении и обследовании в ГАУЗ АО «Амурская областная инфекционная больница» (АОИБ).

Целью работы является изучение вирусологического пейзажа эпидемиологических сезонов заболеваемости ОРВИ в 2018-2022 гг. и особенностей клинического течения гриппа в Амурской области.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ статистических форм годовой отчетности «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (форма № 2) по Амурской области за 2018-2022 гг., результатов детекции РНК/ДНК вирусов гриппа и ОРВИ в назальных смывах, медицинских карт стационарного больного (ф 003/у) ГАУЗ АО «АОИБ». Заборы назальных смывов были получены у пациентов при поступлении в стационар на 3-4 день от начала болезни и обследованы на наличие ДНК/РНК IAV, IBV, HPIV, HAdV, Human rhinovirus (HRV), HRSV, HCoV, Human metapneumovirus (HMPV), Human bocavirus (HBoV). Выявление нуклеиновых кислот проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени в ПЦР – лаборатории ГАУЗ АО «АОИБ».

Результаты исследования

Распределение пациентов по половому составу было следующим: 2018 г. – 735 случаев, из них мужчин - 53,5% (n=393), женщин – 46,5% (n=342); 2019 г. – 857, из них мужчин - 57% (n=487), женщин – 43% (n=370); 2020 г. - 385, из них мужчин - 54% (n=207), женщин – 46% (n=178); 2021 г. – 385, из

них мужчин - 60% (n=482), женщин – 40% (n=332); 2022 г. - 1355, из них мужчин - 57% (n=772), женщин – 43% (n=583).

Вирусологический пейзаж представлен в таблице 1. За исследуемый период ранжирование возбудителей выглядело следующим образом: первое место – HAdV, второе место – HRSV, на третьем месте HRV. Отмечен рост заболеваемости IBV за эпидемиологический сезон 2021-2022 гг. В общей этиологической структуре обследованных превалировали вирусы не гриппозной этиологии.

Таблица 1

Этиологическая структура ОРВИ в Амурской области за 2018-2022 гг.

Возбудитель	2018 (%)	2019 (%)	2020 (%)	2021(%)	2022 (%)
IAV	1(n=8)	8(n=93)	8(n=39)	2(n=18)	17(n=344)
IBV	0(n=0)	0(n=0)	5(n=25)	0,8(n=1)	0,5(n=11)
HRSV	27(n=238)	30(n=342)	24(n=121)	25,2(n=289)	13(n=266)
HMPV	2(n=21)	3(n=36)	3(n=17)	4(n=47)	3 (n=64)
HPIV	8(n=68)	6(n=66)	4(n=21)	17(n=197)	7,5(n=158)
HCoV	15(n=136)	17(n=77)	8(n=36)	8(n=90)	2(n=38)
HRV	10(n=87)	10(n=121)	20(n=103)	17(n=198)	23(n=481)
HAdV	37(n=322)	35(n=420)	28(n=143)	26(n=300)	31(n=647)
HBoV	0(n=0)	1(n=1)	0(n=0)	0(n=0)	3(n=18)

В эпидемиологическом сезоне 2018 г. в вирусологическом пейзаже по месяцам преобладали: в феврале – HRV (39%), в марте – HMPV (38%), в сентябре – HRSV (14%), в октябре – HAdV (21%), HPIV (20%), HRSV (17%), в ноябре – HCoV (18%) и HPIV (18%), декабре – HAdV (19%), HRV (19%). В 2019 г. в январе превалировали HCoV (40%) и HRV (36%), в феврале - IAV (73%) и HPIV (53%), в марте - IAV (23%) и HRSV (11%), в апреле - HAdV (6%), в сентябре - HAdV (13%) и HRSV (12%), в декабре - HMPV (26%) и HRSV (18%). В 2020 г. в январе активно циркулировали 3 вида вирусов: HRSV (61%), HMPV (41%) и HAdV (40%), в феврале - IBV (32%), в марте - HRSV (79%) и IAV (59%), в апреле - HCoV, (11%) и HAdV (11%), в мае, октябре, ноябре и декабре преобладали HPIV (13%), в августе и сентябре - HRV (38%).

В 2021 г. отмечалась длительная циркуляция HAdV в январе, июле, августе, октябре, ноябре и декабре (от 4% до 15%), в феврале и марте преимущественно регистрировались HCoV (44%), в апреле - HRSV (42%), в мае и июле - HMPV (23%), в июне – HPIV (5%). В 2022 г. в январе, феврале и марте возобновилась активность HAdV (12-26%), в марте - HRSV (34%) и HPIV (18%), с августа по ноябрь преобладали HRV (10-12%), в декабре рост заболеваемости IAV составил 100%.

Ведущими жалобами пациентов детского возраста с гриппом на момент поступления в АОИБ явились повышение температуры тела, кашель и насморк. Наиболее частый подъем температуры тела регистрировался в диапазоне 39,0-39,9° С: в 2019 году у 60% человек (n=38), в 2020 г. - 54% (n=15), в 2022 г. - 61% (n=108). Согласно результатам ретроспективного анализа медицинских карт стационарного больного (ф 003/у) в 2022 г. была отмечена тенденция к стойкой гипертермии более 5 дней, в том числе на фоне приема антипиретиков. Кашель в 2019 г. наблюдался в 87% случаев (n=55), в 2020 г. – 96% (n=27), в 2022 г. - 92% (n=163). Доля пациентов с насморком составила в 2019 г. 84% (n=53), в 2020 г. - 93% (n=26), в 2022 г. - 93% (n=164).

В структуре осложнений гриппа наиболее часто встречался острый бронхит - от 35% до 68% всех случаев осложненного течения. В меньшей степени регистрировался острый обструктивный ларинготрахеит: в 2019 г. у 13% детей (n=4), в 2020 г. - 15% (n=3), в 2022 г. - 7% (n=6). Пневмония в 2019 и 2020 гг. наблюдалась только у одного ребенка, а в 2022 г. у 15 человек, что составило 16% от всех осложнений. Несколько реже осложненное течение гриппа проявлялось катаральным/гнойным отитом, обструктивным бронхитом, евстахиитом, риносинуситом, ларингитом, конъюнктивитом и у одного ребенка в 2019 г. в форме лейкомоидной реакции.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. В этиологической структуре ОРВИ преобладали лица мужского пола (2018 г. - 53,5%, 2019 г. – 57%, 2020 г. - 54%, 2021 г. – 60%).
2. В вирусологическом пейзаже доминировали вирусы не гриппозной этиологии, в 2022 г. был установлен рост заболеваемости IAV.
3. Эпидемические сезоны различались как по своей интенсивности, так и по спектру циркулирующих вирусов. С 2020 г. отмечалась длительная циркуляция HAdV и HRSV, а также их сочетание с IBV.
4. Ведущими клиническими симптомами гриппа у детей были повышение температуры тела, кашель и насморк, среди причин осложненного течения чаще регистрировался острый бронхит.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурцева Е. И., Колобухина Л. В., Воронина О. Л. и др. Особенности циркуляции возбудителей ОРВИ на фоне появления и широкого распространения SARS-CoV-2 в 2018–2021 годы // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022. №21(4). С. 16-26.

2. Семененко Т.А., Акимкин В.Г., Бурцева Е.И. и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19 // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022. №21(4). С. 4-15.

3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году» по Амурской области. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Амурской области, 2023 г.

4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022 г.

Е.А. Игнатьева, аспирант

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

КОМПЛАЕНТНОСТЬ, КАК ПРЕДИКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ САРКОИДОЗЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Введение. На современном этапе терапия саркоидоза ориентирована на уменьшение клинических проявлений болезни и минимизацию структурных изменений, влекущих за собой нарушения функции поражённых органов и приводящих к снижению качества жизни больных [1]. Принятие решения о начале лечения, как и ответ на него, зависят от исходной тяжести заболевания [2]. Глюкокортикостероиды (ГКС) на сегодняшний день являются терапией первой линии у большинства пациентов с саркоидозом, имеющих показания к лечению. Исследование Gibson et al. [3] показало, что длительный ежедневный приём ГКС пациентами с прогрессирующим саркоидозом органов дыхания (СОД) обуславливал более значимую положительную динамику показателей функции внешнего дыхания по сравнению с группой, получавшей прерывистое симптоматическое лечение кортикостероидами [4]. Несоблюдение

режима лечения при саркоидозе можно сопоставить с прерывистым симптоматическим лечением и предположить, что у пациентов с СОД, имеющих показания к лечению, но не соблюдающих режим лекарственной терапии, клинические результаты могут быть хуже, чем у тех, кто получает непрерывное лечение, следовательно, способность пациента придерживаться непрерывного курса лечения с соблюдением всех рекомендаций по приему лекарственных препаратов (комплаентность – приверженность лечению), имеет решающее значение в дальнейшем течении заболевания.

Цель работы – оценить связь функциональных изменений лёгких с приверженностью к лечению у пациентов с СОД, получающих терапию первой линии, и определить, является ли комплаентность предиктором эффективности терапии.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 24 больных СОД, получавших преднизолон или метипред в дозировках от 5 до 40 мг (18 женщин и 6 мужчин, средний возраст $47,7 \pm 3,1$ лет). Диагноз установлен в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, Федеральными клиническими рекомендациями, критериями WASOG. В перечень критериев исключения вошли: бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, активный туберкулез, рак легкого и прочие заболевания органов дыхания в активной фазе, беременность и кормление грудью.

Дизайн данного исследования включал в себя: оценку вентиляционной функции легких методом спирометрии на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария) с анализом параметров поток-объем форсированного выдоха в процентах к должным значениям (ИТ, $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, ПОС, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$, $СОС_{25-75}$), воздухонаполненности легких методом общей плетизмографии (PowerCube Body+ (Ganshorn, Германия) в процентах от должной величины с определением общей емкости легких (ОЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ), соотношение ООЛ/ОЕЛ. Двух-этапную КТ органов грудной клетки выполняли на сканерах Canon Aquilion Lightning 160 и Activion 16 (Toshiba, Япония) на уровне максимального вдоха и выдоха, с последующей трехмерной реконструкцией. Сканирование проводили от верхушки до основания легкого в положении пациента на спине без введения контрастного препарата. Толщина среза при исследовании составила 1 мм, шаг реконструкции – 1 мм. Полученные изображения анализировали с помощью программного обеспечения Vitrea Lung Density Analysis. Для количественной оценки использовался денситометрический

диапазон: от -850 НУ и ниже (верхний диапазон плотности), соответствующий плотности воздуха. По трехмерным моделям, основанным на автоматической денситоволнометрии, оценивали следующие объемные параметры, измеряемые в мл: суммарная инспираторная воздухонаполненность обоих легких (IB_2); суммарная экспираторная воздухонаполненность обоих легких ($ЭB_2$) [5].

Уровень приверженности лечению определялся согласно результатам опросника КОП-25п (Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению) [6] в % и баллах, 1 балл присваивался пациентам, уровень приверженности лекарственной терапии которых 50% и менее, 2 балла – тем, у кого 51% и более.

Статистическую обработку проводили с помощью стандартных методов вариационной статистики. Для оценки достоверности различий использовали парный критерий и непарный критерий (t) (Стьюдента), непараметрические критерии Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Для сравнения количественных признаков при небольшом объеме выборки использовали критерий Манна-Уитни-Вилкоксона. Для всех величин значение p менее 0,05 считалось значимым. С целью построения прогностических моделей определяли дискриминантную функцию с вероятностью различий не менее 95% и выводили дискриминантное уравнение [7]. С целью выявления линейной зависимости одного количественного показателя от другого строили уравнение регрессии [8].

Результаты исследования. У пациентов с саркоидозом органов дыхания нарушения функции дыхания в большей степени связаны с гетерогенностью обструкции на уровне мелких периферических бронхов, о чём свидетельствуют признаки гиперинфляции – так называемые «воздушные ловушки», определяемые при экспираторном КТ-сканировании. В группе, пациенты которой лечились глюкокортикостероидами, значения показателей воздухонаполненности, измеренные методом бодиплетизмографии, статистически значимо снизились на фоне лечения (рис. 1), при этом отмечено достоверное повышение показателя количественной КТ – экспираторной воздухонаполненности на фоне достоверного увеличения инспираторной воздухонаполненности (рис. 2), вероятно, связанного с регрессом паренхиматозных структурных изменений в процессе лечения ГКС, но не с изменениями в ремоделированных бронхах. При этом показатели спирометрии в динамике статистически значимо не изменились.

Согласно результатам анкетирования по опроснику КОП-25п, у пациентов, которым были назначены ГКС, уровень приверженности лекарственной терапии составил $49 \pm 5\%$ (низкий), свидетельствующий о том, что медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться не будут или скорее не будут.

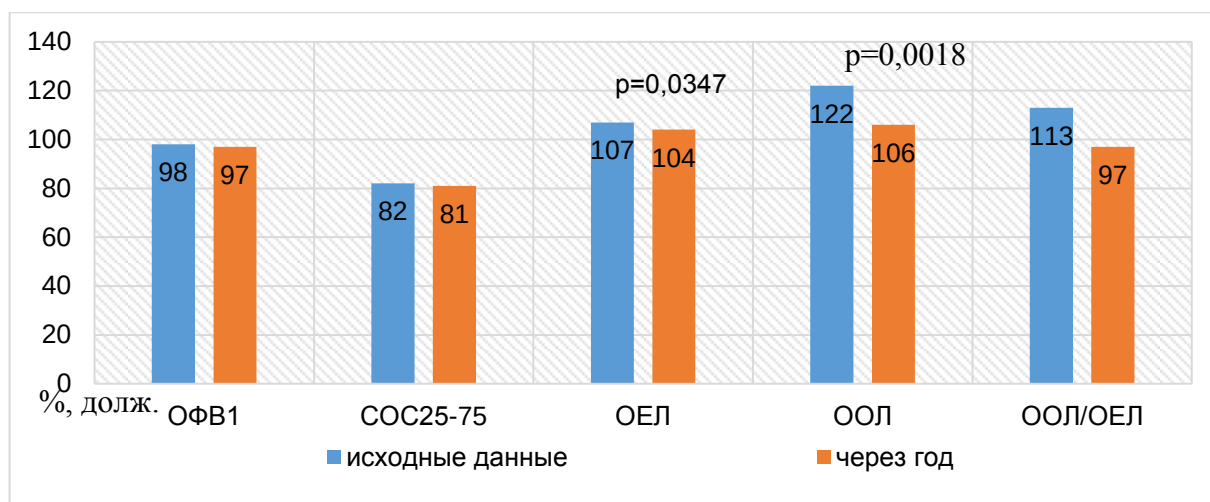


Рис. 1. Сравнительный анализ показателей бодиплетизмографии в динамике

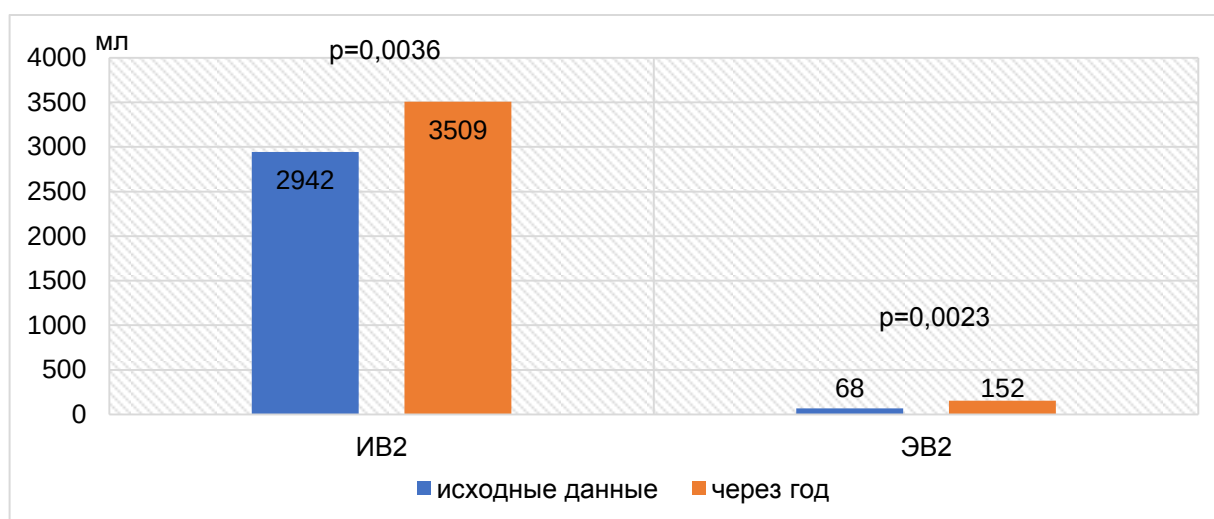


Рис. 2. Сравнительный анализ показателей КТ-денситоволюметрии в динамике

С целью определения зависимости между значениями показателей бронхиальной проходимости, воздухонаполненности лёгких, определённых методами бодиплетизмографии и КТ-денситоволюметрии, уровнем приверженности лечению, согласно опроснику КОП-25п, у больных, получавших ГКС, методом пошаговой линейной регрессии были выделены наиболее значимые, на совокупности параметров построено регрессионное уравнение:

$$COC_{25-75} (\% \text{ долж.}) = 71,77 - 0,029 \times ЭВ_2 + 0,363 \times Cd (\%),$$

где ЭВ_2 – экспираторная воздухонаполненность обоих легких, мл; Cd – приверженность лекарственной терапии [6], %. Значимость регрессии 96,15%.

Уравнение показало зависимость проходимости мелких бронхов от общей экспираторной воздухонаполненности легких и низкой приверженности к лечению у больных, получавших ГКС.

Далее с целью определения прогноза эффективности лечения данные обследуемого контингента подверглись дискриминантному анализу. Ретроспективно, по исходным параметрам, пациенты были разделены на две группы: с отрицательной рентгенологической динамикой спустя год наблюдения и лечения ($n=6$); и с положительной и стабильной визуальной динамикой данных КТ через год ($n=18$). Объединение последних в одну группу было связано с тем, что у пациентов со стабильной рентгенологической динамикой регистрировалась положительная динамика по количественным показателям КТ-денситоволюметрии.

Из всей совокупности выбраны параметры, предположительно ассоциированные с недостижением эффективности от лечения ГКС. Методом пошагового дискриминантного анализа было построено дискриминантное уравнение, которое включало параметр спирометрии (МОС_{50} , в % от должного) и приверженность лекарственной терапии (Cd , в баллах).

Дискриминантное уравнение имеет вид:

$$D = 0,652 \times \text{МОС}_{50}(\%, \text{ долж.}) - 43,381 \times \text{Cd}, (\text{в баллах})$$

где D – дискриминантная функция с граничным значением равным -0,55.

При величине D , равной граничному значению дискриминантной функции или больше неё, у больного СОД, принимавшего ГКС, прогнозируется неэффективность лечения, при D меньше граничного значения дискриминантной функции прогнозируется эффективность терапии ГКС.

Чувствительность способа прогнозирования составила 83,3%; специфичность – 80,0%; точность – 80,8% [9].

Таким образом, наряду с функциональными параметрами комплаентность является одним из важных факторов в определении реальной эффективности схем лечения при саркоидозе, а предложенный способ прогнозирования позволит клиницистам выявлять больных, требующих пересмотра плана терапии в целях избежать отрицательной динамики в течение года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gerke A.K. Treatment of sarcoidosis: A multidisciplinary approach // Front. Immunol. 2020. Vol.19, №11: e545413.

2. Baughman R.P. Treatment of sarcoidosis // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2015. Vol.49, №1. P.79-92.
3. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment / G.J. Gibson et al. // Thorax. 1996. Vol. 51, №3. P.238-247.
4. Association of Medication Adherence and Clinical Outcomes in Sarcoidosis / M. Sharp et al. // Chest. 2020. Vol.158, №1. P.226-233.
5. Игнатьева Е.А. Сравнительный анализ результатов компьютерной томографической денситоволюметрии при стратификации пациентов с легочным саркоидозом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.65-77.
6. Николаев Н.А. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) // Клиническая фармакология и терапия. 2018. Т.27, №1. С.74-78.
7. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Методологические подходы к разработке технологий прогнозирования в пульмонологии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2006. Вып. 22. С. 20-23.
8. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.
9. Кармазановский Г.Г. Оценка диагностической значимости метода («чувствительность», «специфичность», «общая точность») // Анналы хирургической гепатологии. 1997. Т.2. С.139-142.

Е.А. Игнатьева, аспирант, **А.В. Ильин**, канд. мед. наук,

А.В. Леншин, д-р мед. наук

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ САРКОИДОЗЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Саркоидоз – воспалительный процесс неизвестной этиологии, который характеризуется образованием гранулем. Использование компьютерной томографии в диагностике саркоидоза органов дыхания (СОД) позволило выявить больше нюансов [1], касающихся изменений в лёгких и лимфатиче-

ских узлах, увеличилось число случаев атипичных проявлений, связанных с наличием массивной диссеминации, грубой лимфаденопатии без клинического ухудшения самочувствия.

До настоящего времени в диагностических целях используется классификация, предложенная Scadding, принятая консенсусом 1999 г. [2], которая основана на данных классической рентгенографии. Несмотря на то, что в настоящее время для диагностики используют компьютерную томографию, изменилась семиотика саркоидоза, общепринятой КТ классификации нет.

Согласно классификации Scadding, выделяют 4 основных стадии саркоидоза органов дыхания (табл. 1) [3]. Отдельно выделяют 0 стадию, поскольку процесс носит волнообразный характер, возможны рецидивы заболевания после полной регрессии. По предложенной классификации при 0 стадии отсутствуют изменения на рентгенограмме. Однако, при проведении КТ исследования можно увидеть характерные остаточные изменения в виде мелких очаговых уплотнений по ходу преимущественно междолевой плевры, при этом пациент может и не знать о том, что он перенес саркоидоз.

Таблица 1.

Классификация саркоидоза (J.G.Scadding, 1999 г. Statement on Sarcoidosis)

Стадия	Рентгенологическая картина	Частота(%)
0	Нет изменений	5-15
I	Увеличение ВГЛУ, паренхима лёгких не изменена	15-65
II	Увеличение ВГЛУ, патологические изменения в паренхиме лёгких	20-40
III	Патологические изменения в паренхиме лёгких без увеличения ВГЛУ	10-15
IV	Выраженный фиброз лёгких как ведущий рентгенологический синдром	5-7

Типичным проявлением саркоидоза I стадии при КТ является увеличение лимфатических узлов характерных групп: паратрахеальных, бифуркационных, парааортальных, бронхопульмональных. Структура лимфатических узлов носит однородный характер, сохранена капсула, нет изменения окружающей жировой клетчатки средостения (рис. 1). До 30% случаев в структуре лимфатических узлов определяются обызвествления, которые носят аморфный и конгломератный характер [1]. Если нет поражения бронхопульмональных лимфатических узлов следует дифференцировать с другими заболеваниями. Реже встречается поражение нехарактерных групп лимфатических узлов – паразофагеальных, ретростернальных, в таких случаях возникает вопрос о гистологической верификации.

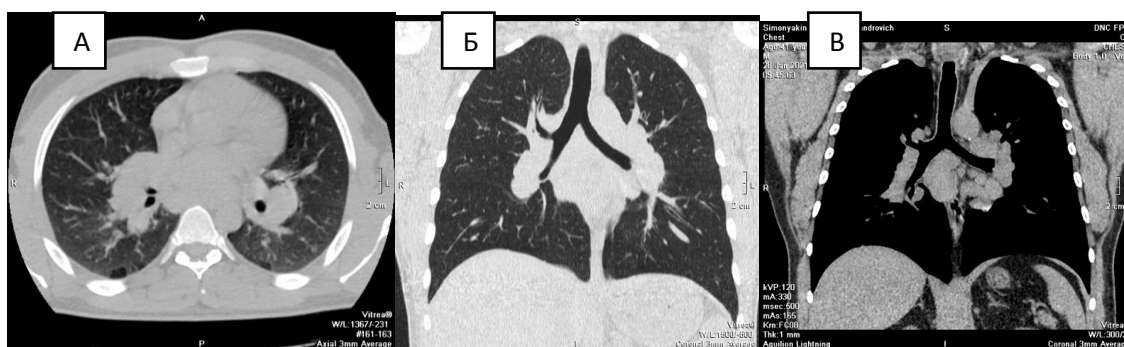


Рис. 1. СОД I стадии. Выраженное двухстороннее симметричное увеличение бронхопульмональных лимфатических узлов. А – аксиальный срез, Б, В – корональные срезы в лёгочном и медиастинальном окне.

Как правило, даже при значительном увеличении размеров лимфатические узлы ведут себя очень деликатно в отношении прилежащих анатомических структур. Не происходит сдавления сосудов, очень редко могут подавляться бронхи, но при этом сохраняется нормальная вентиляция соответствующего сегмента. На рис. 2 представлен редкий случай сдавления промежуточного бронха увеличенными лимфатическими узлами. Компьютерная томография позволяет дополнительно провести виртуальную бронхоскопию, которая по качеству визуализации не уступает видеобронхоскопии (рис. 3).

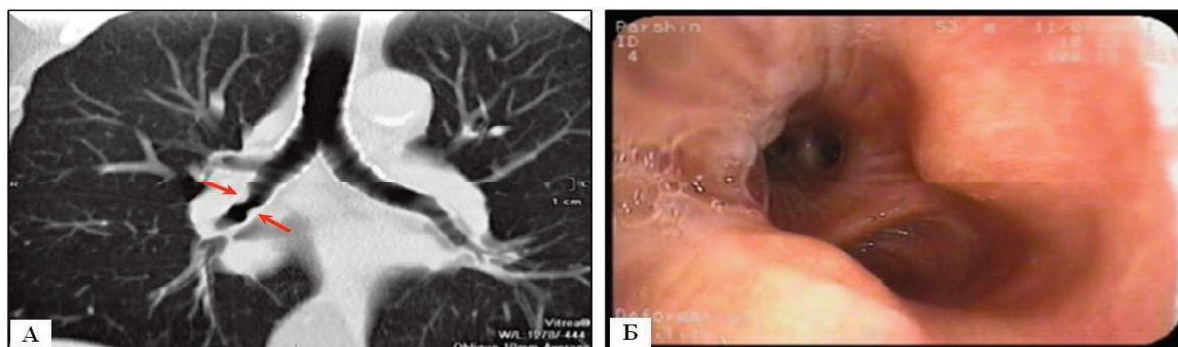


Рис. 2. А – мультипланарная реконструкция в коронарной проекции: двухсторонняя компрессия промежуточного бронха увеличенными бронхопульмональными лимфатическими узлами; Б - фрагмент видеобронхоскопии: двухсторонняя компрессия промежуточного бронха.

При невыраженном увеличении лимфатические узлы бронхопульмональных групп плохо визуализируются на фоне анатомических структур корней лёгких, так как прилежат к лёгочным артериям, имеющим сходную плотность с лимфатическими узлами. Проведение контрастного исследования – ангиографии, позволяет дифференцировать лимфатические узлы от сосудов, определить характер накопления контрастного вещества в них, од-

нако это инвазивный метод, имеющий противопоказания, заменить который в данных ситуациях способен постпроцессинг, в частности 3D-визуализация. Применяя КТ-технологии, мы имеем возможность анатомической дифференцировки при нативном (бесконтрастном) исследовании. 3D-визуализация также очень полезна при динамическом наблюдении [4].

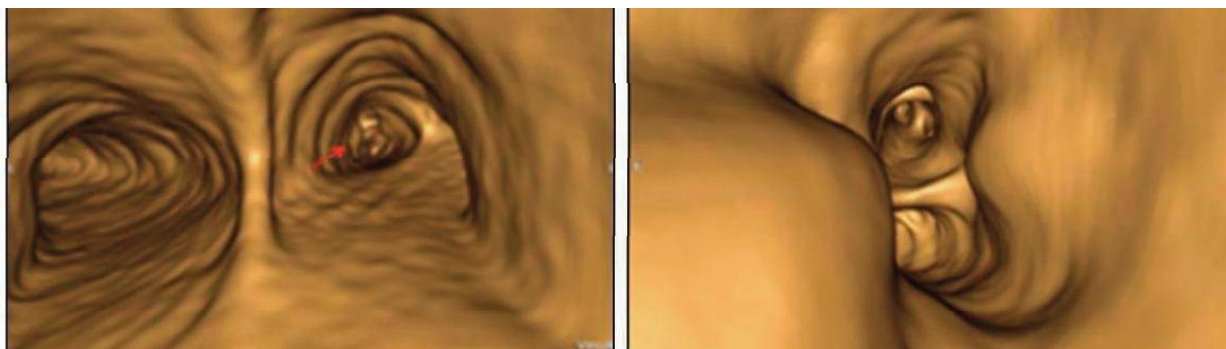


Рис. 3. Фрагменты виртуальной бронхоскопии. В - стрелкой указана локализация сдавления; Г - бронхиальная компрессия.

На рис. 4 представлена положительная динамика патологического процесса после 6 месячного курса приема ГКС с практически полным регрессом медиастинальных лимфатических узлов.



Рис. 4. 3D-реконструкция в левой косой проекции.

А - увеличенные медиастинальные, парааортальные лимфатические узлы
Б - динамика изменений через 6 месяцев на фоне приёма ГКС.

При II стадии сохраняется увеличение лимфатических узлов и присоединяются изменения в лёгочной ткани. Очаги в лёгких выглядят разнообразно. Можно наблюдать крупные очаги неправильной овальной, трапециевидной формы, соответствующие внутрилёгочным лимфатическим узлам (рис. 5А). Прежде чем образуются гранулёмы, имеют место явления альвеолита – визуализируются уплотнения периферического легочного интерстиция по типу «матового стекла» за счет наличия отека и клеточной инфильтрации, либо

наличия множества мелких перилимфатических очагов (рис. 5Б). При КТ можно увидеть кластерное расположение очень мелких очагов в пределах вторичной лёгочной доли. Также определяются плоские субплевральные достаточно крупные очаги, так называемые плаки (рис. 5В).

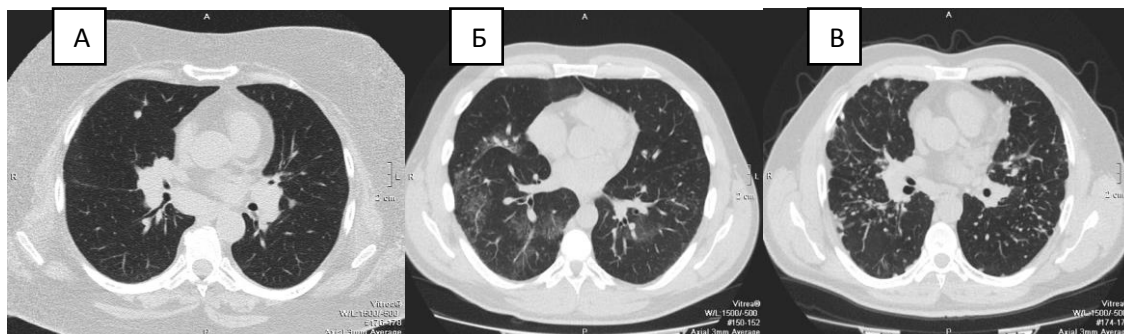


Рис. 5. СОД II стадия: А – увеличенный внутрилёгочный лимфатический узел; Б – изменения по типу «матового стекла» за счёт множественных мелких очагов; В – плоские субплевральные очаги – плаки.

Наиболее типичны для II стадии мелкие перилимфатические очаги (диссеминация), которые как бусинки нанизаны на перилимфатические пространства – стенки вторичной лёгочной доли, перибронховаскулярный интерстиций, плевру (рис. 6), располагаются преимущественно в верхних и средних прикорневых и ядерных отделах лёгких, численность их нарастает в каудо-краниальном направлении. Сливаясь между собой, очаги формируют симптом «галактики», когда в центре наблюдается слияние мелких очагов, а по периферии отдельное их расположение (рис. 7). Располагаясь перибронхиально, они формируют саркоиды [5].



Рис. 6. СОД II стадии. Мелкоочаговая перилимфатическая диссеминация.
А – аксиальный срез на уровне бифуркации трахеи,
Б – срез правого лёгкого в сагиттальной плоскости.

Переход в III стадию заболевания происходит при уменьшении размеров лимфатических узлов, при сохраняющихся или нарастающих изменениях в

лёгких. Это своеобразная точка невозврата, когда полный регресс изменений уже невозможен. Уменьшаясь, лимфатические узлы полностью не регрессируют, метаболизм в них сохраняется до терминального состояния заболевания. Изменения в лёгких при III стадии так же разнообразны, как и при II, но при этом начинают появляться признаки фиброзирования в виде перибронхиального тяжистого фиброза, так называемых перибронховаскулярных муфт, тракционных бронхоэктазов.

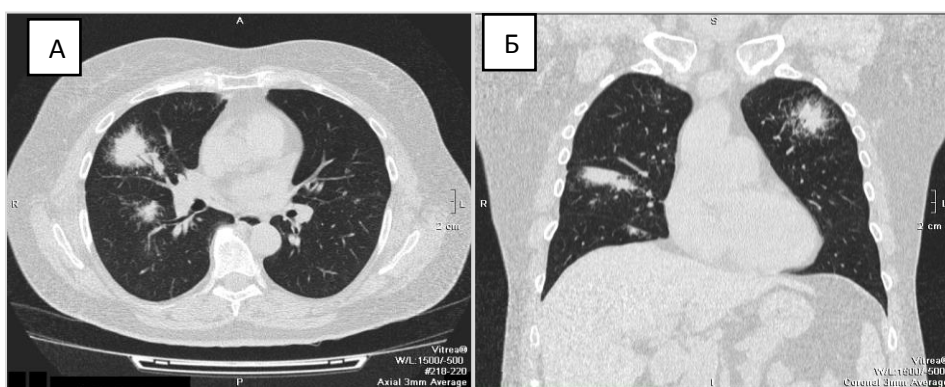


Рис. 7. СОД II стадии. В правом и левом лёгких (А- на аксиальном, Б – на коронарном срезах) центральное конгломератное скопление очагов с отдельно расположенными очагами по периферии (симптом «галактики»)

К IV стадии относится небольшой процент пациентов. До IV стадии доходят пациенты, у которых неблагоприятное течение связано с неадекватной терапией, с нежеланием пациента выдержать весь курс лечения. При несвоевременной отмене препаратов отмечается волнообразное течение заболевания. IV стадия это фактический фиброз, который может сочетаться с активным саркоидозом (рис. 8).



Рис. 8. СОД IV стадии. Аксиальный (А), коронарный (Б) срезы. Уменьшение объёма верхних долей обоих лёгких за счёт выраженных перибронховаскулярных фиброзных уплотнений; бронхоэктазы, полости со стенками разной толщины, двухстороннее увеличение бронхопульмональных лимфатических узлов.

Постпроцессинговая обработка КТ-данных позволяет оценить изменения плевры при саркоидозе (рис. 9) [6].

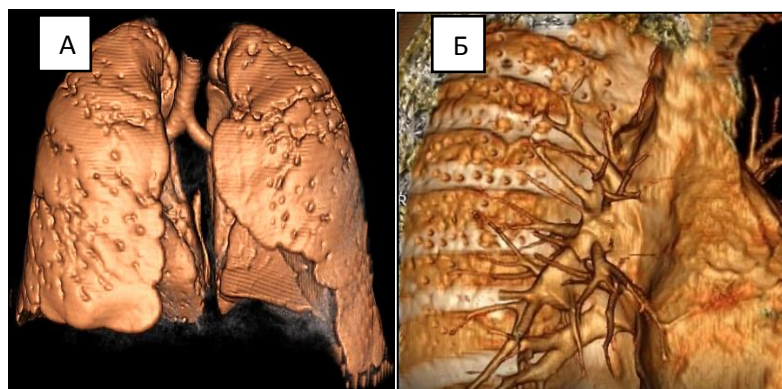


Рис. 9. Множественные очаговые поражения плевры.
Постпроцессинг: поверхностный (А) и 3D-рендеринг в глубине объёма (Б).

Распределение гранул (перибронхиальное и внутрипросветное) может привести к ремоделированию мелких дыхательных путей, что вызывает функциональные нарушения в виде изменения воздухонаполненности. Особенно ярко нарушения вентиляции выявляются при дополнительном исследовании легких в фазе глубокого выдоха (экспираторная фаза) в виде участков гиперинфляции на фоне физиологического увеличения лёгочной плотности на выдохе, так называемые «воздушные ловушки» (рис. 10).

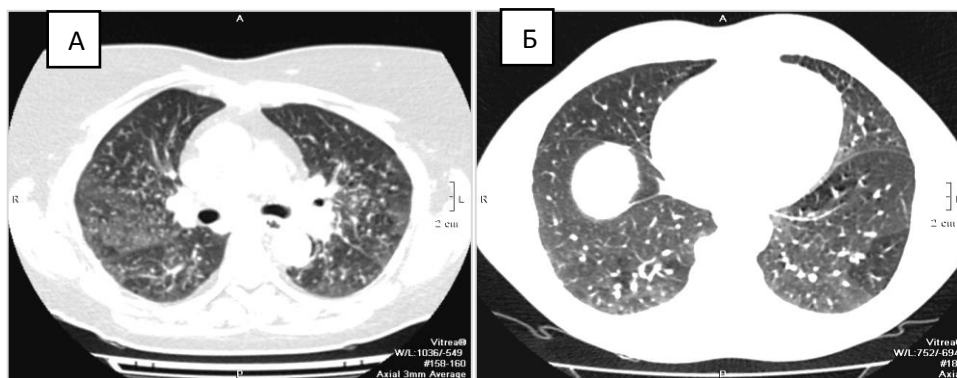


Рис. 10. СОД II стадии. А, Б - аксиальные срезы в экспираторную фазу дыхания.
Нарушения воздухонаполненности, проявляющиеся формированием «воздушных ловушек».

На сегодняшний день КТ позволяет оценить функциональные изменения лёгких не только согласно качественным характеристикам. В отделении лучевой диагностики Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания для диагностики саркоидоза и сопутствующих нарушений воздухонаполненности применяется двухэтапное КТ-исследование в инспи-

раторную и экспираторную фазы дыхания с последующим построением мультипланарных реконструкций и трехмерных моделей воздухонаполненности в денситометрическом диапазоне от -850 HU и ниже, что соответствует плотности воздуха (рис. 11). Разработанный метод позволяет количественно оценить воздухонаполненность лёгких при саркоидозе, определить степень функциональных нарушений [7].

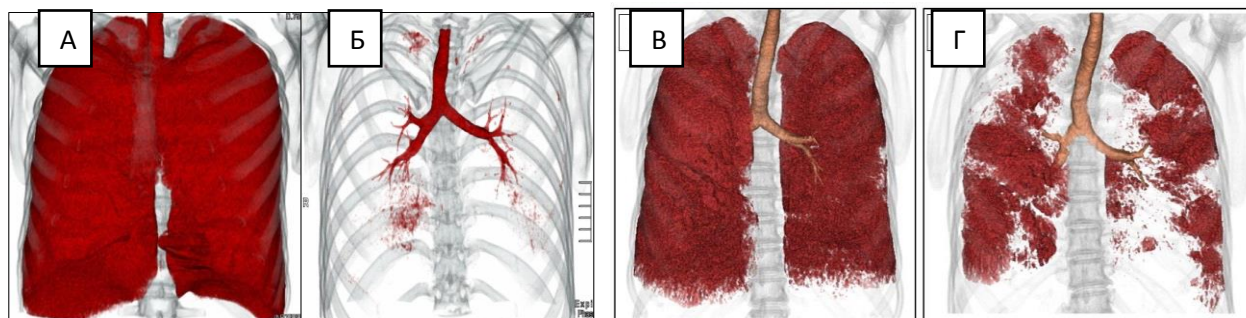


Рис. 11. Трёхмерные модели воздухонаполненности здорового человека на вдохе (А) и выдохе (Б) и пациента с саркоидозом органов дыхания соответственно (В, Г).

В результате обработки данных посредством программного обеспечения рабочей станции компьютерного томографа Vitrea Lung Density Analysis регистрируются параметры объёмов, измеряемые в мл – инспираторная (ИБ) и экспираторная воздухонаполненность (ЭВ), как отдельно для каждого лёгкого, так и суммарные для обоих лёгких [8]. С целью повышения практической ценности диагностической технологии разработаны границы нормы и критерии отклонения от нормальных значений параметров КТ-денситоволюметрии, позволяющие определить степень тяжести изменений воздухонаполненности (табл. 2).

Таблица 2.

Границы нормы и критерии отклонения от нормальных значений параметров КТ-денситоволюметрии

Параметр	$M \pm 1\sigma$	$M \pm 1,64\sigma$	$M \pm 3\sigma$	$M \pm 5\sigma$
характеристика	норма	Лёгкая	умеренная	значительная
ИБ ₂ (мл)	>3256	3256-2417	2416-634	>634
ЭВ ₂ (мл)	<270	270-341	342-491	>492

На основании разработанных критериев оценки проведен анализ данных 101 больного СОД. Функциональные нарушения выявлены в 62% случаев: снижение инспираторной воздухонаполненности зарегистрировано у 43 больных, экспираторная гиперинфляция – у 19 больных. Процентное соот-

ношение функциональных нарушений у пациентов с СОД по степени тяжести представлено на рис. 12.

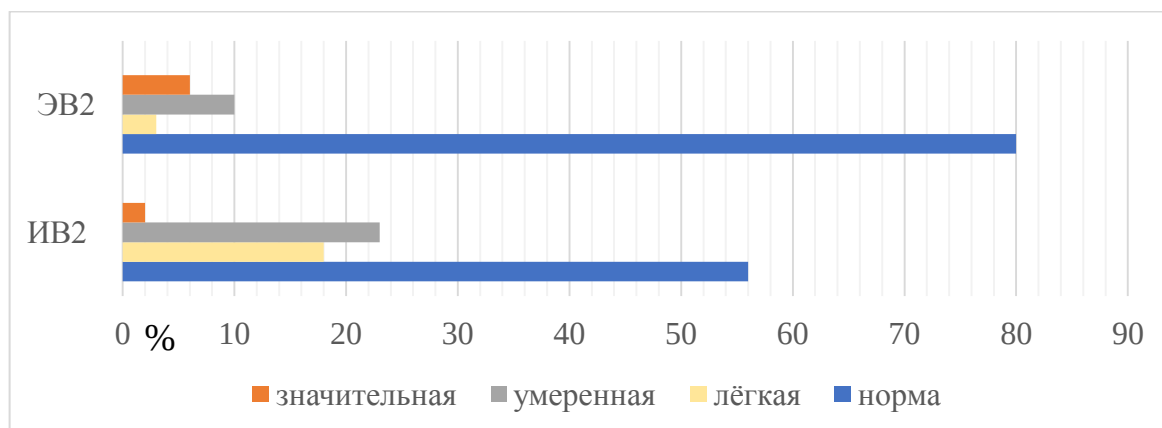


Рис. 12. Соотношение степеней тяжести нарушений воздухонаполненности у пациентов с СОД

Внедрение высокоразрешающей КТ в клиническую практику существенно увеличило возможности лучевой диагностики в распознавании СОД. Эта технология позволяет детально оценивать локализацию патологических изменений, распространенность поражения лёгочной ткани, определять состояние внутригрудных лимфатических узлов, плевры и бронхиального дерева в целом. Применение разработанного метода КТ-денситоволюметрии позволяет произвести не только визуальную, но и количественную оценку функциональных нарушений при СОД, при этом предлагаемые нами границы нормы количественных параметров и градации отклонения от нормальных значений более точно определяют степень выраженности изменений, а, значит, тяжести заболевания, что имеет значение для своевременного назначения адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соколова И.А. Различные проявления саркоидоза внутригрудных лимфоузлов и легких при компьютерной томографии высокого разрешения // Практическая пульмонология. 2016. №4. С.48-58.
2. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders / G.W. Hunninghake, U. Costabel, M. Ando et al. // Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases. 1999. Vol.16. P.149-173.
3. Iranmanesh A.M., Washington L. Pulmonary sarcoidosis: A pictorial review // Semin. Ultrasound CT MR. 2019. Vol.40, №3. P.200-212. doi: 10.1053/j.sult.2018.12.001.

4. Леншин А.В., Ильин А.В., Одиреев А.Н. Постпроцессинговые мультипланарные и 3D реконструкции в диагностике саркоидных лимфаденопатий по данным мультиспиральной компьютерной томографии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып.46. С.26-35
5. Сперанская А.А., Баранова О.П., Васильева М.А, Амосов И.В. Лучевая диагностика редких форм саркоидоза органов дыхания // Вестник рентгенологии и радиологии. 2018. Т.99, №4. С.175-183.
6. Леншин А.В., Перельман Ю.М., Ильин А.В., Игнатьева Е.А. Новые возможности компьютерной томографии в диагностике поражения плевры при саркоидозе // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 77. С.17-28. doi: 10.36604/1998-5029-2020-77-17-28.
7. Ильин А.В., Леншин А.В., Одиреев А.Н., Перельман Ю.М. Новый метод лучевой диагностики нарушений вентиляционной функции легких посредством мультиспиральной компьютерной томографии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып.47. С.41-47.
8. Игнатьева Е.А. Сравнительный анализ результатов компьютерно-томографической денситоволюметрии при стратификации пациентов с легочным саркоидозом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.65-77. doi: 10.36604/1998-5029-2022-85-65-77.

А.В. Ильин, канд. мед. наук, **Э.А. Онищенко**, **Е.А. Игнатьева**,
А.В. Леншин, д-р. мед. наук, проф.
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск

«АМИОДАРОНОВОЕ ЛЕГКОЕ». СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Медицине известно более 380 медикаментов, обладающих пневмотоксичностью, поэтому особую важность в пульмонологии приобретает изучение патологических эффектов медикаментозных препаратов. Наибольшие трудности в диагностике лекарственных поражений легких возникают в тех случаях, когда симптомы пневмотоксического действия препарата существенно не отличаются от симптомов основного заболевания, для лечения которого назначен этот препарат (слабость, одышка, чувство нехватки воздуха и др.). В связи с этим особый интерес представляет препарат амиода-

рон, пневмотоксические проявления которого маскируются сердечно-сосудистой патологией [1]. Впервые «амиодароновое легкое» (в зарубежной литературе обозначается как амиодарон-индуцированная легочная токсичность) было описано в 1980 г. (Н. Rotmensch с соавт).

Амиодарон является бензофурановым антиаритмическим лекарственным средством, применяемым для лечения желудочковых аритмий и фибрилляции предсердий. Препарат в большом количестве накапливается в организме человека, в жировой и мышечной тканях, а также в печени, легких и коже. Концентрация амиодарона в легочной ткани может в 100–500 раз превышать сывороточную концентрацию. Риск токсичности препарата увеличивается при более высоких концентрациях амиодарона в плазме. Согласно литературным данным минимальной безопасной дозы амиодарона не существует [2]. Токсичность может возникнуть в любое время после начала лечения, наибольшим риском считаются лица, которые получали суточную дозу 200-400 мг и более в течение двух месяцев (и дольше). Вероятность развития поражения легкого растет с увеличением дозы и длительности терапии. В литературе описаны случаи, когда изменения в легких появлялись после нескольких дней приема препарата. Клиренс амиодарона в ткани легкого очень медленный, и следы препарата могут выявляться в легких даже через год после прекращения лечения. В среднем пневмотоксические изменения появляются у 5-10% всех пролеченных амиодароном пациентов. Чаще поражение легких встречается у мужчин [3].

Компьютерно-томографическая картина характеризуется двусторонними, чаще несимметричными (по невыясненным причинам более характерно поражение верхней доли правого легкого) интерстициальными или интерстициально-альвеолярными изменениями, участками снижения пневматизации по типу «матового стекла» в периферических отделах легких, утолщением плевры, уменьшением в объеме долей легких. В некоторых случаях изменения носят мигрирующий характер. Иногда может определяться плевральный выпот. «Амиодароновое легкое» также проявляется одиночными или множественными очагами, симулирующими новообразование. Выявляемая в ряде случаев лимфаденопатия средостения неспецифична и самостоятельного значения для диагностики не имеет. Одним из сопутствующих признаков является повышение плотности печени (в среднем до 80-100 HU) [4].

Специфическое поражение легких следует заподозрить у любого пациента, принимающего амиодарон, у которого появились или усугубились признаки дыхательного дискомфорта, одышка, хрипы в легких, гипоксемия

или легочные инфильтраты при обычной рентгенографии или компьютерной томографии.

Прогноз амиодарон-индуцированного заболевания легких, как правило, благоприятен только при ранней постановке диагноза. У многих больных прогрессирующий процесс может привести к фиброзу легких и летальному исходу. Уровень смертности особенно высок среди больных с развившимся амиодароновым ОРДС.

В кабинете компьютерной томографии ДНЦ ФПД с 2010 по 2023 гг. наблюдались 6 пациентов с амиодарон-индуцированным поражением легких. У 5 пациентов изменения носили необратимый характер с формированием двухсторонних полисегментарных фиброзных изменений. Большой интерес представляет случай диагностики «амиодаронового легкого» с положительной динамикой после отмены препарата и проведенного лечения.

Пациент З., 62 года обратился на консультацию пульмонолога в ДНЦ ФПД. С жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, преимущественно инспираторного характера, кашель с выделением светлой скудной мокроты, учащенное сердцебиение.

Из анамнеза заболевания: хронические заболевания органов дыхания отрицает, наблюдается по месту жительства у кардиолога с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения. ФКII. ПИКС (ОИМ 2020 г.) ЧТКА со стентированием в 2020 ПКА. АКШ в 2021 году. Гипертоническая болезнь III стадия, артериальная гипертензия 2 степени, риск 4. Желудочковая экстрасистолия. ХСН IIА. ФК II. В течение года принимает амиодарон 200 мг, плагрил 75 мг, престариум 5 мг, аторвастатин 20 мг ежедневно.

Считает себя больным с ноября 2022, когда после переохлаждения отметил повышение температуры тела до 37,0-38,0°C, выросла одышка, кашель. С ноября 2022 по январь 2023 года лечение по месту жительства с диагнозом двухсторонняя полисегментарная пневмония. ПЦР на covid-19 отрицательный. На фоне антибактериальной терапии сохраняется одышка при незначительной физической нагрузке, продуктивный кашель. На компьютерной томографии органов грудной полости - двухсторонние диффузные изменения по типу «матового стекла», без существенной динамики. Рекомендована консультация пульмонолога для исключения интерстициального заболевания.

Объективно: Общее состояние удовлетворительное. ЧД 19 в мин. Перкуторно над легкими звук легочный с коробочным оттенком. Аускультативно дыхание везикулярное, по всем полям с обеих сторон крепитирующие хри-

пы. АД 130 и 80 мм рт. ст. SaO₂ 90 %. ЧСС 81 в мин. В клиническом анализе крови повышен уровень лейкоцитов до $11,28 \times 10^9$, СОЭ 31 мм/час, СРБ 47,5 мг/л.

Спирография: умеренные нарушения ВФЛ по рестриктивному типу, проба с беротеком отрицательная. После пробы с беротеком ОФВ1 - 2%; ОФВ1 после пробы 72%; ИТ после пробы 85,4%.

При выполнении компьютерной томографии 31.01.2023 (рис. 1) с обеих сторон определялись полисегментарные диффузные изменения, на фоне которых дилатированные бронхи с утолщенными стенками. В обеих плевральных полостях небольшое количество патологического выпота. Невыраженная медиастинальная лимфаденопатия.

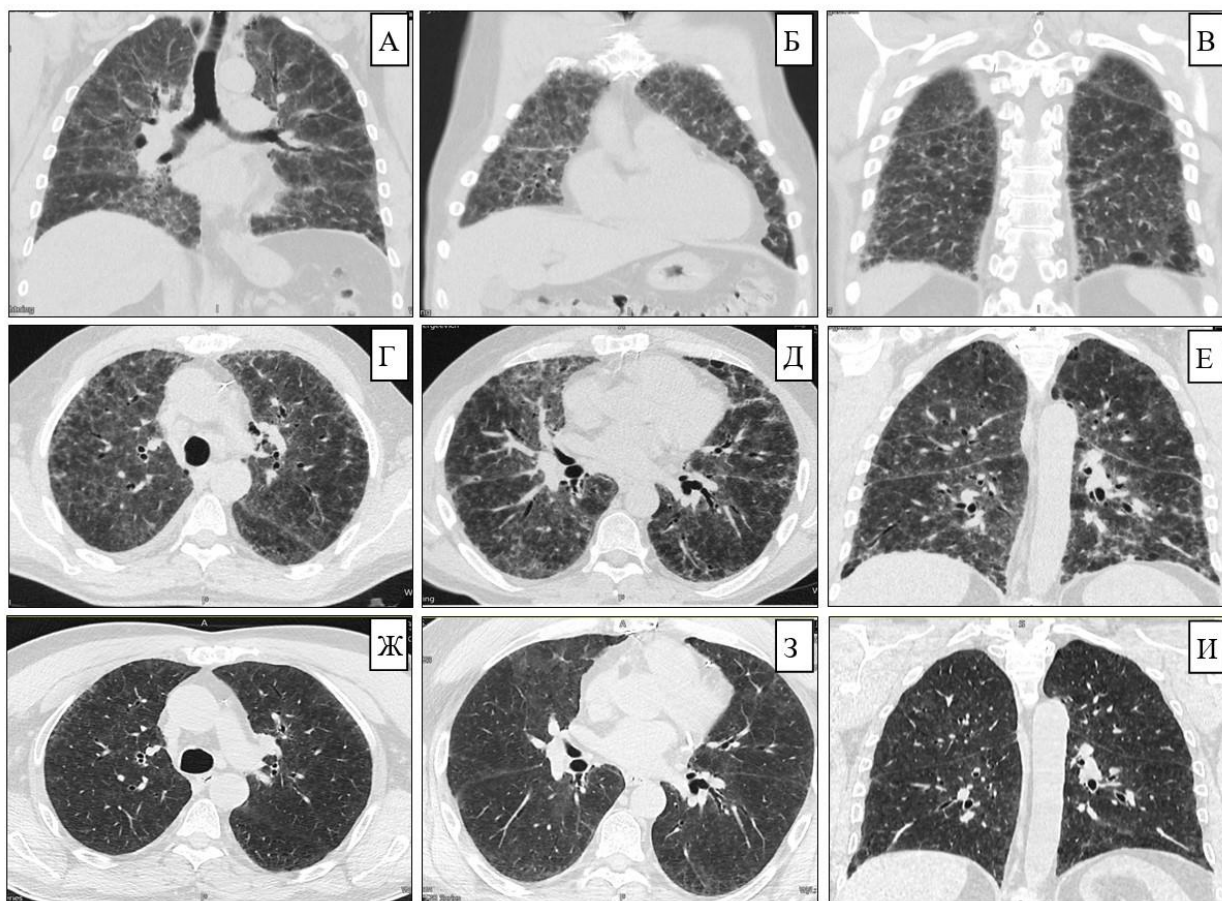


Рис. 1. Компьютерная томография пациента с «амиодароновым легким». А, Б, В, Г, Д, Е – корональные реконструкции и аксиальные срезы до отмены препарата и проведенного лечения. Ж, З, И – результаты компьютерной томографии после проведенного лечения в сравнении с изображениями Г, Д, Е.

Таким образом, на основании жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, данных компьютерной томографии органов грудной полости был

выставлен клинический диагноз: Двухсторонние интерстициальные изменения в легких неясной этиологии. Амiodарон-индуцированный экзогенный токсический альвеолит? Парасептальная эмфизема. Малый гидроторакс справа. Медиастинальная лимфаденопатия. ДН I.

Рекомендованное лечение - преднизолон 30 мг, ежедневно. Отмена амiodарона.

На фоне терапии пациент отмечает улучшение, одышка уменьшилась, кашель не беспокоит. На контрольной компьютерной томографии органов грудной полости (21.03.2023) - после проведенной терапии была отмечена выраженная положительная динамика с рассасыванием значительной части изменений в обоих легких, значительным понижением их плотности, патологический выпот в обеих плевральных полостях не зарегистрирован, уменьшились размеры медиастинальных лимфатических узлов.

Учитывая выраженную положительную динамику на фоне приема системных глюкокортикостероидов, рекомендовано продолжить прием преднизолона с дальнейшим динамическим наблюдением.

Таким образом, «амiodароновое легкое» является редким лекарственно-индуцированным состоянием. Знание особенностей томографической картины в сопоставлении с правильно собранным анамнезом позволяет заподозрить токсическое поражение легкого. Ранняя диагностика и адекватная терапия, как показывает продемонстрированный случай, позволяют добиться выраженного положительного эффекта с восстановлением нормальной легочной картины, избежав формирования необратимых фиброзных изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Гриценко Ю.П. Поражение легких как осложнение терапии амiodароном // Пульмонология. 2016. Vol.26, №2. С.246-253.
2. Орлова Г.П., Илькович М.М., Николаева Ю.В., Сперанская А.А. Амiodарон-индуцированный экзогенный токсический альвеолит (анализ данных литературы и собственных наблюдений) // Терапия. Заболевания органов дыхания. 2015. №3(104)- №4 (105). С. 44-49.
3. Byrd R. P. Jr., Roy T. M. Drug-Induced Pulmonary Toxicity. URL:<http://emedicine.medscape.com/article/1343451-overview>.
4. Wolkove N., Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity // Can. Respir. J. 2009. Vol.16, №4. P.43–48. doi: 10.1155/2009/282540

А.В. Ильин, канд. мед. наук, **Е.А. Игнатьева**, аспирант,

А.В. Леншин, д-р. мед. наук, проф.

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

г. Благовещенск

БРОНХОЛИТИАЗ. ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Бронхолитиаз – состояние, связанное с наличием кальцинированного материала в просвете бронха. Первое упоминание о заболевании датируется 300 г. до н.э., когда Аристотель впервые описал симптом «выплевывания камней». Бронхолит обычно образуется в результате эрозии и выдавливания прилежащего кальцинированного лимфатического узла в просвет бронха и связан с давними очагами некротизирующего гранулематозного лимфаденита. Наиболее частыми причинами бронхолитиаза является грибковая и микобактериальная инфекция. В Европе большая часть случаев туберкулезного генеза, в странах Северной и Южной Америки чаще гистоплазмоз. Более редкая причина образования бронхолита – эндобронхиальная гамартома, обызвествленный карциноид, кальцинирование давно существующего инородного тела. Большинство бронхолитов относят к инородным телам эндогенного происхождения.

Эндоскопически различают эндобронхиальный, трансмуральный, интрамуральный бронхолитиаз. При эндобронхиальном бронхолитиазе кальцинат полностью проникает в просвет бронха; при трансмуральном – частично внедряется в просвет бронха по типу «айсберга», то есть значительная его часть находится за пределами бронха и тесно связана с подлежащими тканями; при интрамуральном – камень вмурован в стенку бронха и вызывает ее значительное утолщение и деформацию [1]. Распространение кальцината в просвет бронха возможно при перибронхиальной его локализации, способствуют проникновению повторяющиеся дыхательные движения.

По данным литературы большинство бронхолитов имеют диаметр от 3 мм до 1 см. Чаще поражается бронх медиального сегмента средней доли правого легкого, промежуточный бронх и бронх переднего сегмента верхней доли правого легкого [2].

Клинически бронхолитиаз обнаруживает себя в тех случаях, когда конкrement, перемещаясь, пенетрирует стенку бронха и попадает в его просвет. При этом больного беспокоят пароксизмальный кашель (100% случаев), кровохарканье (50%), гипертермия (50%), боль в грудной клетке (20%). Визитной карточкой бронхолитиаза является кашель с отхождением мокроты, содержащей

известковые частицы, песчинки или даже мелкие конкременты. Реактивное воспаление, сопровождающее проникновение камня в просвет бронха, приводит к нарушениям бронхиального клиренса, в результате чего развиваются дистальные бронхиолэктазы и даже, при полной обструкции бронха, ателектаз легочной ткани. Реже отмечаются рецидивирующие пневмонии, формирование свища между измененным бронхом и структурами средостения [3].

Среди всех методов лучевой диагностики только компьютерная томография позволяет достоверно визуализировать бронхолит в просвете бронха, а также сопутствующие изменения. Рентгенография эффективна в диагностике крупных кальцинатов, однако доказать наличие кальцината в просвете бронха достаточно затруднительно, также метод ограничен в диагностике сопутствующих изменений.

Тактика лечения зависит от многих факторов: состояние пациента, размеры бронхолита и его локализация, близость к соседним анатомическим структурам. В ряде случаев происходит самопроизвольное выделение бронхолита (lythoptysis). В случае асимптомного течения бронхолитиаза – терапевтическое лечение и наблюдение. Применяются эндоскопические методы (бронхоскопия), в осложненных случаях - хирургическое лечение (торакотомия и резекция легкого).

За последние 10 лет в ДНЦ ФПД заключение «бронхолитиаз» было выставлено 20 пациентам, из них 13 мужчин и 7 женщин. Средний возраст при первичном выявлении бронхолитов составил 62 года. Все пациенты ранее перенесли туберкулез легких. Из 20 случаев бронхолитиаза – 18 в правом легком, из них 9 в средней доле, 5 в верхней доле, 4 в нижней доле. 2 случая с левосторонней локализацией определялись в бронхах верхней доли. Диаметр выявленных сегментарных бронхолитов до 2-3 мм, долевых до 5-8 мм.

В качестве примера – случай бронхолитиаза у пациента 59 лет. В анамнезе перенесенный туберкулезный процесс с формированием остаточных изменений в обоих легких. При ежегодных флюорографических исследованиях регистрировались остаточные изменения туберкулеза. Для уточнения диагноза, исключения воспалительного процесса в поликлинике ДНЦ ФПД выполнена компьютерная томография (рис. 1), по результатам которой выставлен диагноз бронхолитиаз.

На рис. 1, на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (А) с обеих сторон видны тени кальцинатов. На мультипланарной реконструкции компьютерной томографии в корональной (Б) и косо-сагиттальной плоскости (В) в просвете правого нижнедолевого бронха определяется кальцинат,

ветви бронхов нижней доли деформированы, дилатированы, в сегментах нижней доли правого легкого фиброзные изменения. При выполнении виртуальной бронхоскопии (Г) обнаружено, что просвет нижнедолевого бронха полностью перекрыт.

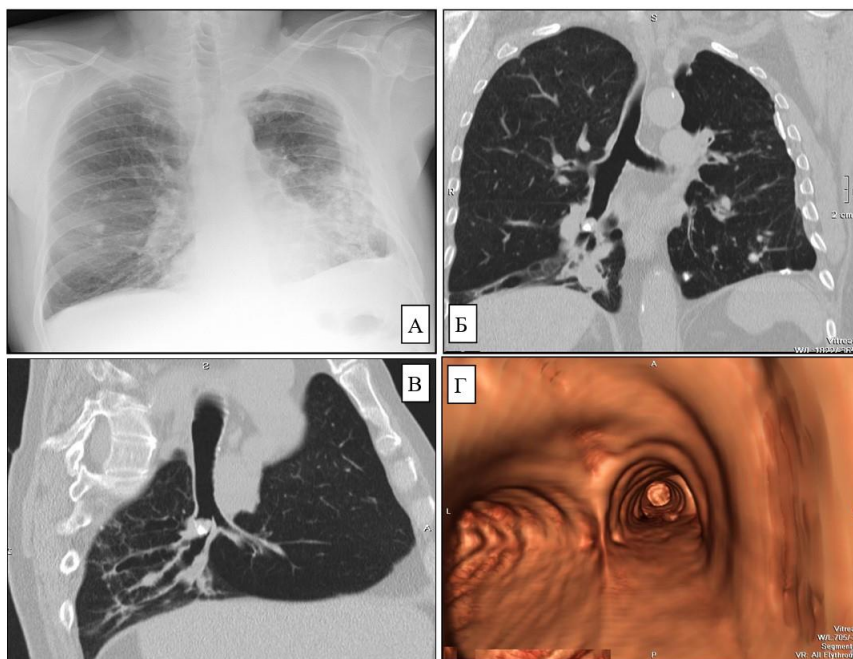


Рис. 1. Пациент К., 59 л. Двухсторонние посттуберкулезные изменения, бронхолитиаз

С учетом удовлетворительного состояния пациента, отсутствия осложнений выбрана тактика терапевтического лечения и динамического наблюдения.

На рис. 2 предоставлен случай пневмонии у пациентки 65 лет с бронхолитиазом. В анамнезе у пациентки перенесенный туберкулез. На момент приема в поликлинике ДНЦ ФПД жалобы на кашель, повышение температуры тела. Выполнена компьютерная томография органов грудной полости для исключения воспалительного процесса.

Таким образом, бронхолитиаз является достаточно редким состоянием с разнообразной клинической картиной. Методом выбора для диагностики бронхолитиаза является компьютерная томография, позволяющая визуализировать не только бронхолит в просвете бронха, но и сопутствующие осложнения в виде воспаления, ателектаза, фиброза. Тактика лечения будет индивидуальна для каждого пациента и будет зависеть от состояния пациента, наличия осложнений, в ряде случаев оптимально динамическое наблюдение с применением метода компьютерной томографии.

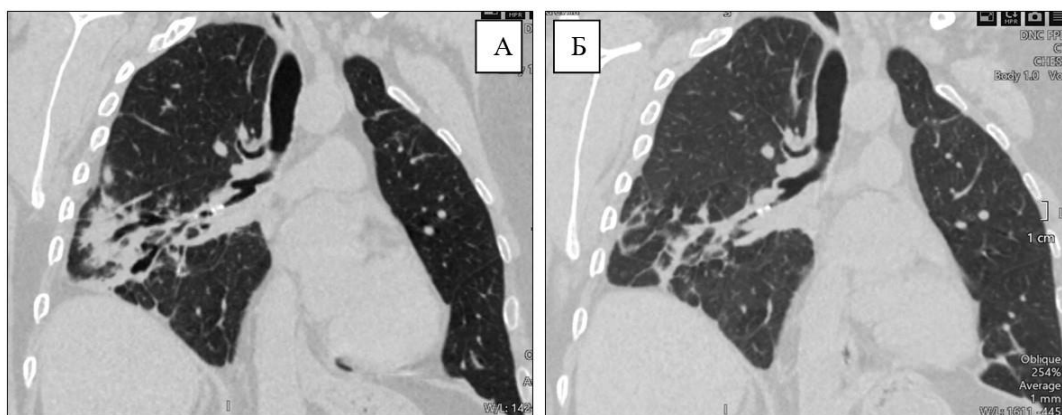


Рис. 2. Пациентка С., 65 л. Посттуберкулезные изменения в правом легком, бронхолит в среднедолевом бронхе, среднедолевая пневмония (А) с положительной динамикой (Б) через 14 дней, после проведенной противовоспалительной терапии

ЛИТЕРАТУРА

1. Одиреев А.Н., Лернер М.Э., Печерица Н.С. Некоторые аспекты бронхологической диагностики и лечения инородных тел нижних дыхательных путей и бронхолитиаза // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 1998. Вып. 2. С. 36-39.
2. Krishnan S., Kniese C.M., Mankins M., Heitkamp D.E., Sheski F.D., Kesler K.A. Management of broncholithiasis // Journal of thoracic disease (Medical and surgical management of pulmonary infections). Vol.10, №28. doi: 10.21037/jtd.2018.07.15
3. Sajal De, Sarmishtha De. Broncholithiasis // Lung India. 2008. Vol. 25, №4. P.152–154. doi: 10.4103/0970-2113.45280

А.В. Ильин, канд. мед. наук, **А.В. Леншин**, д-р. мед. наук, проф.,

Е.А. Игнатьева, аспирант

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

ЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СКЛЕРОДЕРМИИ. ОСОБЕННОСТИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Системная склеродермия или прогрессирующий системный склероз – системное заболевание соединительной ткани, при котором на фоне аутоиммунных расстройств развивается пролиферирующая генерализованная

васкулопатия и прогрессирующий склероз кожи и внутренних органов. Заболеваемость склеродермией колеблется от 3,7 до 20 на 1 млн населения в год, чаще встречается у женщин (соотношение 7:1), в возрасте 30-50 лет.

Клиническая картина системной склеродермии разнообразна ввиду вовлечения в патологический процесс всех органов. Существует и локальная форма склеродермии с поражением только кожи. Наиболее неблагоприятна по прогнозу форма заболевания с поражением внутренних органов.

Легочные проявления склеродермии гистологически представлены в 90% случаев заболевания, однако только у 25% пациентов удается выявить изменения при компьютерной томографии. Рентгенография на ранних стадиях неэффективна, возможна регистрация изменений только на поздних стадиях, при развитии фиброза. Изменения при компьютерной томографии разнообразны, в большинстве случаев имеют двухсторонний характер. Среднее время формирования изменений, визуализируемых на компьютерной томографии 5 лет от начала заболевания.

В основе патологии лежит интерстициальное поражение легочной ткани с постепенным развитием фиброза, утолщение межальвеолярных перегородок. На ранних стадиях преобладают изменения по типу «матового стекла», на поздних - изменения по типу «сотового легкого» с уменьшением объема легочной ткани. Преимущественно изменения сконцентрированы в субплевральных и базальных отделах легких (рис. 1, 2). Постепенно формируются кистоподобные структуры, наибольшим диаметром до 1-5 см. Плевральный выпот не характерен для системной склеродермии, его наличие важно в дифференциальной диагностике с другими интерстициальными заболеваниями [1].

На рисунке 2: А. Двухсторонние полисегментарные интерстициальные изменения с формированием множественных тонкостенных полостей. В одной из полостей отмечается формированием аспергиллезной мицетомы, сагиттальный реконструкция (Б), аксиальный срез (В). При исследовании в положении на животе отмечается смещение содержимого полости в передние отделы, что характерно для аспергиллемы. Следует отметить характерное для склеродермии расширение просвета пищевода.

В целом у большинства больных наблюдается КТ-картина соответствующая обычной интерстициальной пневмонии или неспецифической интерстициальной пневмонии. Изменения менее плотные и в меньшем объеме, чем при идиопатическом легочном фиброзе. Объем поражения у большинства пациентов не более 10% легочной ткани.

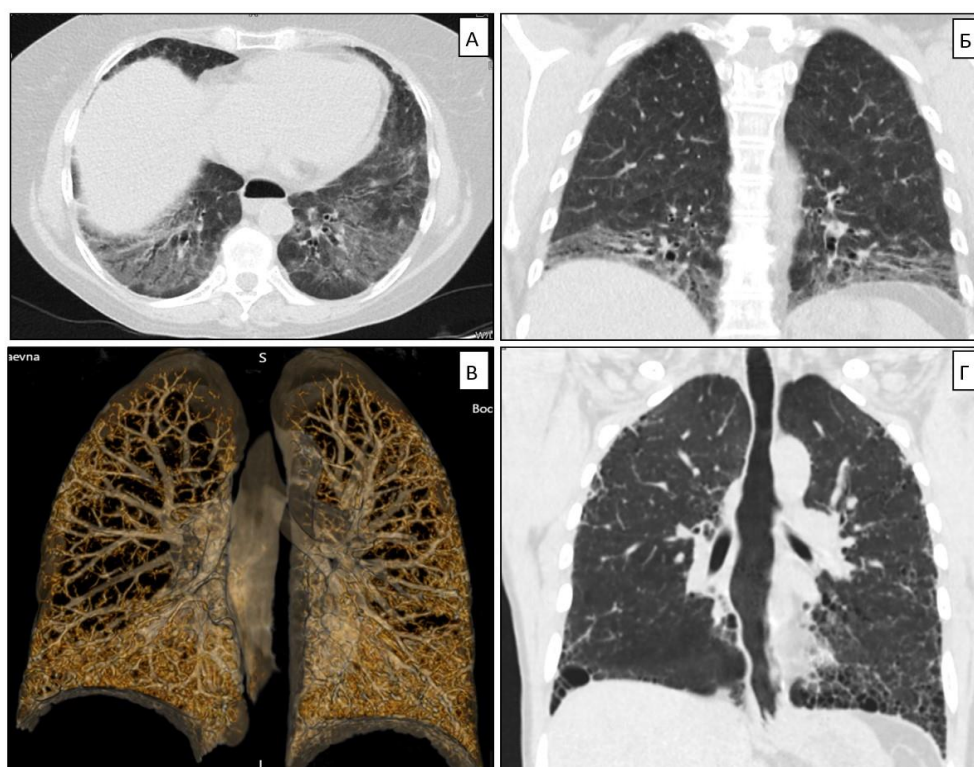


Рис. 1. Пациентка М., 38 лет. Системная склеродермия. А. Аксиальный срез компьютерной томографии. Б. Корональная реконструкция, интерстициальные изменения преимущественно сконцентрированы в нижних отделах легких. В. Трехмерная реконструкция, демонстрирующая объем изменений в обоих легких. Г. Расширение просвета пищевода, как проявление эзофагопатии при склеродермии.

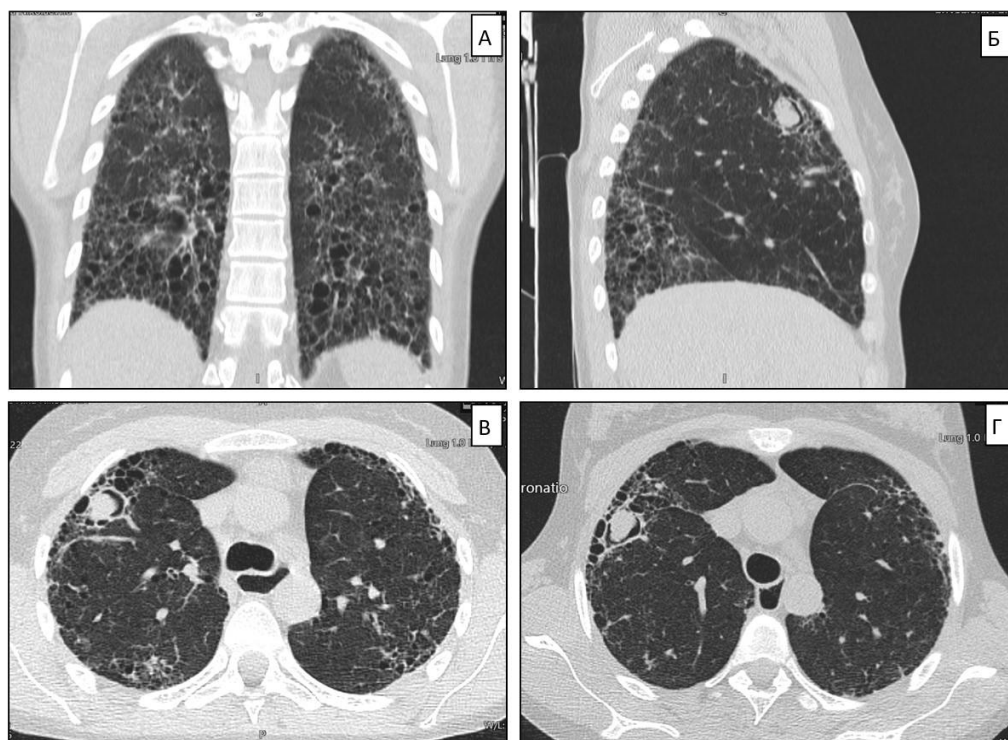


Рис. 2. Компьютерная томография пациентки С., 60 лет, со склеродермией.

По данным D. Strollo степень легочного фиброза является прогностическим признаком заболевания, при объеме поражения более 20% легочной ткани отмечалась высокая смертность [2].

Одним из частых сопутствующих, патогномоничных для склеродермии изменений является расширение просвета пищевода без утолщения его стенок. Изменения средостения неспецифичны, может наблюдаться невыраженное увеличение медиастинальных лимфатических узлов, кальциноз лимфоузлов по типу «яичной скорлупы».

У пациентов с системной склеродермией встречается легочная гипертензия (в 50% случаев), что обусловлено развитием интерстициального фиброза, поэтому следует обращать внимание на диаметр легочной артерии и ее ветвей.

Среди осложнений возможно развитие пневмоторакса при разрыве полостей в легком, аспирационной пневмонии при дисфункции пищевода. На рис. 2 представлен случай развития аспергиллеза в одной из полостей у пациентки со склеродермией. У пациентов со склеродермией повышен риск развития легочной онкопатологии.

Таким образом, легочные изменения являются достаточно частым проявлением системной склеродермии, признаны плохим прогностическим признаком, завершаются формированием необратимых изменений с выраженным нарушением вентиляционной функции легких, в итоге с вероятным летальным исходом. Картина легочных изменений как правило неспецифична и сложна для дифференциальной диагностики с другими интерстициальными заболеваниями легких, однако знание анамнеза, данных о поражении других органов позволяет заподозрить у пациента поражение легких, характерное для системной склеродермии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьева Л.П. Теплова Л.В. Лесняк В.Н. Конева О.А. Овсянникова О.Б. Старовойтова М.Н. Десинова О.В. Клиническая оценка проявлений интерстициального поражения легких при системной склеродермии по данным компьютерной томографии высокого разрешения // Научно-практическая ревматология. 2011. №2. С.30-39.
2. Strollo D., Goldin J. Imaging lung disease in systemic sclerosis // Curr. Rheumatol. Rep. 2010. Vol.12, №22. P.156–161. doi: 10.1007/s11926-010-0095-0

УДК 616.24-002

Т.А. Карапетян, д-р мед. наук, **Н.В. Доршакова**, д-р мед. наук,
Н.А. Никифорова, канд. мед. наук, **Т.А. Храмова**
*ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»,
Медицинский институт, г. Петрозаводск*

ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ, НЕ АССОЦИИРОВАННОЙ С COVID-19, В РЕГИОНЕ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ¹

Введение

Внебольничная пневмония (ВП), в связи с высоким уровнем заболеваемости и смертности, продолжает оставаться сложной проблемой для современной медицины [3]. В Российской Федерации (РФ) заболеваемость ВП в 2019 г. составляла 410 на 100 тыс. взрослого населения [1], однако на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции в 2020 г. произошел значительный рост заболеваемости, которая увеличилась до 1856,18 на 100 тыс. населения. Согласно данным ВОЗ, пневмония и грипп находятся на третьем ранговом месте среди причин смерти населения, будучи ответственными за более, чем 3 млн смертей ежегодно [4]. В РФ в структуре смертности от болезней органов дыхания в 2019 г. на долю пневмонии приходилось 41,9%, а смертность составляла 17,0 на 100 тыс. населения [2]. В 2020 г. во время пандемии COVID-19 смертность от заболевания возросла до 44,45 на 100 тыс. населения, число летальных случаев при ВП увеличилось до 65232 (с 5484 в 2019 г.). Эпидемиологическая обстановка отличалась в разных субъектах РФ, однако в большинстве северных районов страны, согласно официальной статистике, сообщалось, что высокая заболеваемость COVID-19 сопровождается ростом заболеваемости и смертности от ВП, причины чего до сих пор не вполне понятны.

Проживание в условиях севера сопряжено для человека с воздействием целого комплекса негативных факторов, прежде всего природно-климатических, гелиофизических, биогеохимических, отрицательно влияющих на качество жизни и здоровье населения, что проявляется высокой заболеваемостью и «омоложением» болезней, ранним развитием осложнений, большей распространённостью тяжелых форм и быстрой хронизацией

¹ Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда №22-25-00204, <https://rscf.ru/project/22-25-00204/>

патологии, ранним наступлением летального исхода по причине заболевания по сравнению со средними широтами. Республика Карелия (РК), входящая в состав Северо-западного Федерального округа, является одним из пяти регионов Европейского севера страны, а 38% ее территории отнесено к Арктической зоне РФ.

Цель исследования: оценка летальности при ВП, не ассоциированной с COVID-19, взрослого населения Республики Карелия в возрасте 18 лет и старше и ее существующих трендов в период 2019-2021 гг.

Материал и методы исследования

Проведено обсервационное описательное исследование на основе анализа официальных статистических данных, предоставленных ГБУЗ «Республиканский медицинский информационно-аналитический центр» Министерства здравоохранения Республики Карелия по летальности при ВП, не ассоциированной с COVID-19, взрослого населения РК в возрасте 18 лет и старше в период 2019-2021 гг. Используются относительные величины, показатели динамического ряда.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе летальности от ВП, не ассоциированной с COVID-19, взрослого населения в возрасте 18 лет и старше, в РК в период 2019-2021 гг. обнаружено, что ее уровень находился в пределах 7,7-20,9%. Минимальная летальность ожидаемо зафиксирована в 2019 г., максимальная – в 2021 г. В 2019 г. в 7 районах (из 15 административно-территориальных единиц республики) уровень летальности был выше среднего по территории в 1,09-1,91 раза, находясь в интервале 8,4-14,7% с максимальными значениями в Питкярантском районе, г. Петрозаводске, Медвежьегорском и Беломорском районах (соответственно 14,7; 13,2; 12,7 и 10,3%). Уровень летальности в 1,08-3,67 раза ниже среднего (в интервале 2,1-7,1%) отмечен для 6 районов, а в 2 районах – Калевальском и Лоухском – летальности от ВП не было зарегистрировано вообще. В 2020 г. летальность от ВП, не ассоциированной с COVID-19, составила 14,6% и выросла по территории по сравнению с 2019 г. почти в 2 раза, а в г. Петрозаводске, Медвежьегорском и Беломорском районах она была очень высокой (21,2; 21,7 и 33,3% соответственно) и превышала среднюю в 1,45; 1,49 и 2,28 раза. В 8 районах республики летальность была ниже средней по территории в 1,32-7,68 раза и находилась в интервале 1,9-11,1%, а в 4 районах – Калевальском, Лоухском, Пряжинском и Суоярвском – летальности от ВП, неассоциированной с COVID-19 не было.

В сравнении с предшествующим годом летальность возросла в 7 районах и уменьшилась в 6. В 2021 г. летальность от ВП, не ассоциированной с COVID-19, в республике выросла по сравнению с 2020 г. в 1,43 раза (а по сравнению с допандемийным 2019 г. – в 2,71 раза) и была очень высокой (выше средней в 1,08-2,16 раза) уже в 4 территориях: г. Петрозаводск – 22,6%, Сортавальский, Медвежьегорский и Беломорский районы по 29,6; 31,6; и 45,2% соответственно. В 9 районах РК летальность была ниже средней по территории в 1,25-6,97 раза и находилась в интервале 3,0-16,7%, а в 2 районах – Суоярвском и Пряжинском – летальности от ВП, неассоциированной с COVID-19, в 2021 г. не было зафиксировано. По сравнению с 2020 г. рост летальности произошел уже в 10 районах, а ее снижение – в 3.

Таким образом, максимально высокой летальность от ВП неассоциированной с COVID-19, по территории Карелии была в 2021 г., значительно увеличившись (в 2,71 раза) по сравнению с 2019 г. и по сравнению в 2020 г. – в 1,43 раза. В целом в республике в 2019-2021 гг. наблюдается группа территорий с высокой летальностью от заболевания – это г. Петрозаводск, Беломорский и Медвежьегорский районы, в которых как до пандемии COVID-19, так и во время нее уровень летальности от ВП превышает средний по территории Карелии, и он увеличивается за рассматриваемый временной период. Одновременно в регионе существуют районы с очень низкой (значительно меньше средней по территории) летальностью от заболевания как до, так и во время пандемии: Суоярвский, Кемский, и Кондопожский, при этом в Суоярвском районе летальность в динамике в 2019-2021 гг. даже снижалась вплоть до ее отсутствия.

При сопоставлении показателей летальности и заболеваемости ВП в 2021 г. по районам республики, было обнаружено, что высокий (выше среднего по территории) уровень летальности фиксируется в 3 районах с низкой (ниже средней по республике) заболеваемостью ВП, неассоциированной с COVID-19: в г. Петрозаводске, Беломорском и Сортавальском районах, а в Медвежьегорском районе высокая летальность отмечалась при высокой же заболеваемости населения, что характеризует сложившуюся там ситуацию как максимально неблагоприятную.

Низкий (ниже среднего по территории) уровень летальности от ВП, неассоциированной с COVID-19, сложился на фоне высокой заболеваемости (выше средней по республике) в 2021 г. в 4 районах: Кемском, Кондопожском, Олонецком и Пудожском, тогда как в г. Костомукша ситуация

была достаточно благополучной: низкая летальность отмечалась при низкой же заболеваемости. Отсутствие летальности от ВП, неассоциированной с COVID-19, в Пряжинском районе было при высокой (выше средней по республике) заболеваемости населения, а в Суоярвском районе – при низкой, что характеризует ситуацию там как максимально благополучную.

Летальность складывается из качества и эффективности оказания медицинской помощи, зависит от своевременности обращения пациента в медицинское учреждение, тяжести развившегося заболевания, сопутствующей патологии, возраста больного и пр. Очевидно, что в период пандемии COVID-19 повышение летальности при ВП во многом было связано как с трудностями оказания медицинской помощи пациентам, так и со сложностями во всех существующих аспектах дифференциальной диагностики ВП и COVID-19, возникшей терминологической, семантической проблемах, трудностями адекватного учета поражений легких, кодирования и т.д.

Учитывая максимальную летальность от ВП среди пациентов пожилого возраста и при наличии сопутствующих заболеваний, в административно-территориальных подразделениях республики с высоким уровнем летальности от ВП необходимо расширить охват вакцинацией против пневмококковой инфекции и гриппа контингентов населения из групп риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Г. А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы, часть III. Москва, 2020. 140 с.
2. Статистические материалы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Форма 2). Москва, 2019.
3. Cilloniz C., Dominedo C., Garcia-Vidal C., Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency condition // Curr Opin Crit Care. 2018; 24(6): 531-39. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000550
4. Global action plan for prevention and control of pneumonia (GAPP): technical consensus statement. Geneva: World Health Organization; 2009. Available from: https://www.unicef.org/media/files/GAPP3_web.pdf.

Е.Г. Кулик, канд. мед. наук, **В.И. Павленко**, д-р мед. наук,

С.В. Нарышкина, д-р мед. наук

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

ПАРАМЕТРЫ АРТЕРИЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ ПЕРЕНОСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ²

Введение. Избыточная ригидность артериальной стенки (АР) является хорошо известным фактором риска сердечно-сосудистых событий вне зависимости от уровня артериального давления. Выраженный воспалительный процесс за счет иммуноопосредованных механизмов может влиять на физиологию и структуру артерий и приводить к сосудистой дисфункции. В связи с этим, согласно позиции Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) и Ассоциации исследований структуры и физиологии артерий (ARTERY), определение параметров АР рекомендовано проводить всем здоровым лицам, пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и с активным системным воспалением [8]. Сочетание повышенной АР и нарушения функции внешнего дыхания часто встречается одновременно и по данным проспективного когортного исследования ARIC существует обратная корреляция между исходным объемом форсированного выдоха за 1 секунду и скоростью распространения пульсовой волны (PWV) через 20 лет наблюдения [4].

Для хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) характерно повышение АР, которое ассоциируется с возрастом, длительностью курения, степенью тяжести бронхиальной обструкции и активностью системного воспаления [1, 5].

В эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) в литературе появились данные о взаимосвязи повышенной артериальной жесткости и тяжелого течения НКИ, а также дальнейшего прогрессирования АР и развитием раннего атеросклероза после перенесенной инфекции [7]. Так, у пациентов, перенесших НКИ, через 4 месяца после выздоровления наблюдается ускорение скорости распространения пульсовой волны (PWV) и повышение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), в сравнении со здоровыми лицами [2]. Исследователи Ikonomidis, I. и Lambadiari в ходе 12-

² Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда №22-25-00592, <https://rscf.ru/project/22-25-00592/>

месячного наблюдения установили, что у пациентов, перенесших НКИ, наблюдается стойкая артериальная жесткость и эндотелиальная дисфункция: PWV и систолическое артериальное давление оставались достоверно выше нормальных значений [6]. Кроме того, согласно промежуточным результатам многоцентрового исследования CARTESIAN после перенесенной НКИ сдвиг PWV и индекса CAVI сохраняется как через 4 месяца после выздоровления, так и через 12 месяцев и без существенной динамики [3]. До настоящего времени в литературе нет данных о жесткостно-эластических свойствах артериальной стенки у пациентов с ХОБЛ, перенесших НКИ, что определяет актуальность данной работы.

Цель исследования: изучить параметры AP у пациентов с ХОБЛ через 3 месяца после перенесенной НКИ.

Материал и методы исследования. Объектом клинического исследования в амбулаторных условиях явились 148 больных ХОБЛ, среди которых преобладали мужчины (85,6%) в возрасте 69,3 лет. Все пациенты дали информированное согласие на проведение обследования. Диагноз ХОБЛ выставлен в соответствии с положениями Федеральных клинических рекомендаций (2021). Средняя длительность ХОБЛ составила 21,5 лет. Степень тяжести бронхиальной обструкции по GOLD в 75,2% случаев соответствовала среднетяжелой стадии. Индекс курящего человека, в среднем, составил 29,1 пачка/лет. В зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе НКИ пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (n=50) - больные ХОБЛ стабильного течения, не имеющие ковидного анамнеза; 2-я группа (n=98) - пациенты с ХОБЛ через 3 месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции без учета ее степени тяжести. По гендерному и возрастному составу, анамнезу курения и степени тяжести бронхиальной обструкции, сопутствующей патологии группы были сопоставимы. Критерием исключения было наличие полиморбидности. В группу контроля вошли 20 здоровых некурящих добровольцев.

У всех пациентов методом сфигмоманометрии плече-лодыжечным способом проведена оценка следующих параметров AP: PWV (м/с), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа/слева (R/L-CAVI, ед.), индекс аугментации на правом плече (R-AI, ед.), индекс аугментации на общей сонной артерии (C-AI, ед.). Для обследования использовался прибор VaSera VS-1000 Fukuda Denshi (Япония).

Статистический анализ проведен методами непараметрической статистики с учетом нормальности распределения признака (Statistica 10.0,

StatSoft Russia). Описательные статистики приведены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q₁; Q₃]).

Результаты исследования. Установлено, что в обеих группах показатели AP были достоверно выше референсных значений (рис. 1). Так, в сравнении со здоровыми лицами, значения PWV в 1-й группе были выше на 33,6% ($p<0,001$), во 2-й группе – на 33,9% ($p<0,001$), и составили 9,09 [8,38;9,71] и 9,14 [8,46;9,58] м/с, соответственно.

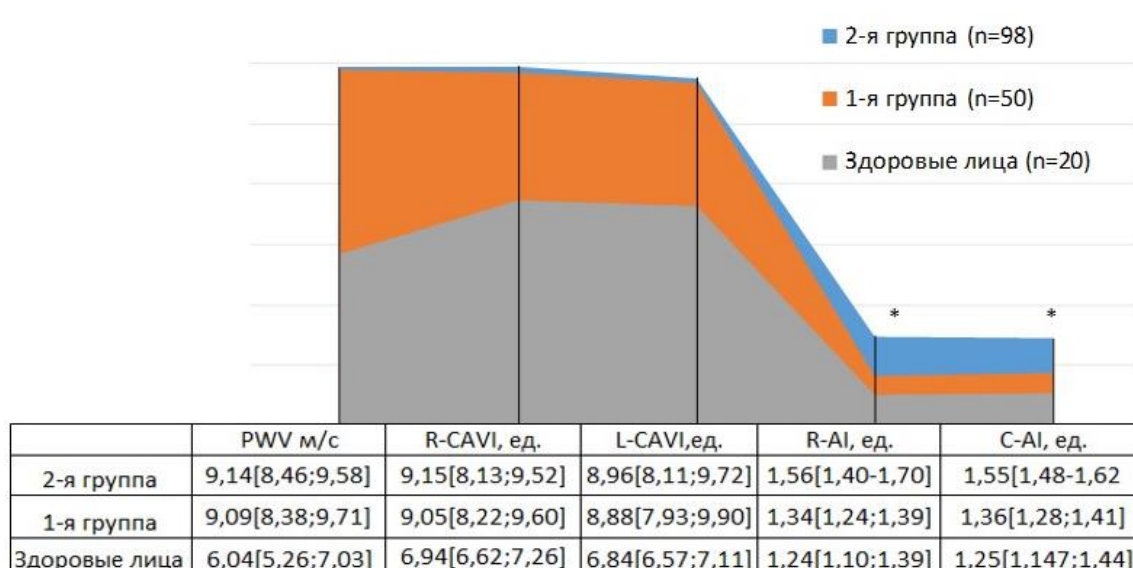


Рис. 1. Сравнительный анализ показателей AP при ХОБЛ в зависимости от НКИ в анамнезе пациента (символом * обозначены статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами ($p<0,05$))

Индекс R-CAVI, в сравнении с группой контроля, в 1-й группе был выше на 23,3% ($p<0,01$), во 2-й группе на 24,2% ($p<0,01$). Однонаправленные изменения были выявлены по индексу L-CAVI. Индексы R-AI и C-AI во 2-й группе были достоверно выше, чем у здоровых лиц на 20,5% ($p<0,05$) и 19,4% ($p<0,05$), соответственно. В 1-й группе, по отношению к здоровым лицам, была отмечена тенденция к повышению индексов аугментации.

При проведении межгруппового сравнительного анализа достоверные различия были получены только по индексу аугментации, который, как известно, является важным параметром, отражающим патогенетическую сущность формирования жесткости сосудистой стенки. Так, во 2-й группе были значимо выше, чем в 1-й группе, уровень R-AI на 14,1% (1,56[1,40-1,70] ед.; $p<0,05$) и C-AI на 12,3% (1,55[1,48-1,62] ед.; $p<0,05$).

Таким образом, у больных ХОБЛ через 3 месяца после перенесенной НКИ эластические свойства артерий нарушены в большей степени, о чем

свидетельствуют достоверно большие значения R-AI и C-AI у лиц с ХОБЛ, перенесших НКИ, в сравнении с больными ХОБЛ без ковидного анамнеза. Полученные данные будут полезными для оценки краткосрочного и долгосрочного сердечно-сосудистого прогноза, разработки современных методов фармакотерапии и профилактики ремоделирования сосудистой стенки у больных ХОБЛ с НКИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Артериальная жесткость и маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких // Материалы VII съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с международным участием). 2017. С. 155-158.
2. Acute and long-term consequences of COVID-19 on arterial stiffness-a narrative review / I.M. Zota et al. // Life (Basel). 2022. V.12, N.6. P.781. doi: 10.3390/life12060781. PMID: 35743812; PMCID: PMC9224691.
3. Covid-19 Effects on arterial stiffness and vascular ageing: CARTESIAN Study Rationale and Protocol / R.M. Bruno et al.// Artery Res. 2020. V. 27, N. 2. P. 59. doi: 10.2991/artres.k.201124.001.
4. Decline in lung function from mid- to late-life with central arterial stiffness: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / K. Peter et al. // Angiology. 2022. N. 73. P. 967-975.
5. Endothelial function in patients with COPD: an updated systematic review of studies using flow-mediated dilatation / A.W. Vaes et al. // Expert Rev Respir Med. 2023. V. 17. N. 1. P. 53-69. doi: 10.1080/17476348.2023.2176845.
6. Myocardial work and vascular dysfunction are partially improved at 12 months after COVID-19 / I. Ikonomidis et al. // Infection. Eur. J. Heart Fail. 2022. N. 24. P. 727–729.
7. Saeed S., Mancia G. Arterial stiffness and COVID-19: A bidirectional cause-effect relationship // J Clin Hypertens (Greenwich). 2021. V. 23, N. 6. P. 1099-1103. doi: 10.1111/jch.14259. Epub 2021 May 5.
8. Vascular consequences of inflammation: a position statement from the ESH Working Group on Vascular Structure and Function and the ARTERY Society / L. Zanolini et al. // J Hypertens. 2020. V. 38, N. 9. P.1682-1698. doi: 10.1097/HJH.0000000000002508.

А.В. Кучер, аспирант, **О.Б. Приходько**, д-р мед. наук,

С.В. Ходус, канд. мед. наук

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНТОКСИКАЦИИ В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО КОМПОНЕНТА ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Введение. Вопросы по диагностике и лечению внебольничных пневмоний, в силу их распространенности и эпидемиологической значимости, остаются одной из актуальных проблем здравоохранения во всем мире. Несмотря на то, что иммунный ответ при вирусных пневмониях изучен хорошо, до сих пор во всем мире продолжают исследования в данной области. В период распространения новой коронавирусной инфекции область изучения иммунного ответа при внебольничных пневмониях (ВП) расширилась, в современной научной литературе стали описываться показатели эндогенной интоксикации в качестве предиктора прогнозирования тяжести состояния пациентов.

Цель исследования: изучить состояние иммунного статуса, а также оценить влияние гематологических показателей интоксикации (ГПИ) при внебольничных вирусных пневмониях на тяжесть состояния пациентов.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ 146 историй болезней пациентов с диагнозом внебольничная пневмония, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. В результате маршрутизации 75 из них были госпитализированы в отделение интенсивной терапии в первые сутки. В патогенезе COVID-19-ассоциированных пневмоний можно выделить следующие стадии: нарушение функции мукоцилиарного клиренса вследствие изменения условий его функционирования, нарушение диффузии кислорода через альвеоло-капиллярную мембрану, нарушение синтеза сурфактанта [1]. В морфологии дыхательной дисфункции можно выделить следующие стадии течения ВП: изменения в микроциркуляции легочного русла – полнокровие сосудов, интерстициальный отек, альвеолярный отек и как следствие диффузный альвеолярный отек [1].

Новая коронавирусная инфекция вызывает тканевую дезоксию путем нарушения функционирования митохондрий, а также запускает каскад иммунных реакций, которые называют цитокиновым штормом [1, 2, 4]. В ста-

дию системного воспалительного ответа отмечается значительное увеличение белков острой фазы, таких как С-реактивный белок (СРБ), ферритин, нарушение системы гемостаза – увеличение Д-димера и признаки клеточно-го цитолиза - повышение трансаминаз. Отмечается дефицит противовоспалительных факторов и высокий уровень провоспалительных факторов- интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-7 (ИЛ-7), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-17 (ИЛ-17), фактор некроза опухоли (ФНО), хемокинов, которые вырабатываются иммунными клетками (Т- и В- лимфоцитами) [5]. В методических рекомендациях МЗ РФ по лечению новой коронавирусной инфекции СРБ рассматривается как один из ключевых критериев тяжести состояния пациента [2]. Активация иммунного ответа может сформировать синдром эндогенной интоксикации у пациента, который описывается как патологическое состояние, формирующееся при многих критических состояниях, в том числе, в ранее проведенных нами исследованиях [3, 6, 7].

В то же время исследований, касающихся синдрома эндогенной интоксикации при вирусных пневмониях, как в отечественной, так и в зарубежной литературе не описано, большая часть исследований проводилась у лиц с гнойно-воспалительными заболеваниями различной этиологии. Основные ГПИ, это: лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа (ЛИИ), лейкоцитарный индекс (ЛИ), лейкоцитарный индекс в модификации В.К. Островского (ЛИИм), индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ), индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам (ИНЛМ), индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) и другие [4]. Данные показатели рассчитываются на основании результатов клинического анализа крови и лейкоцитарной формулы. Основными преимуществами расчета и использования ГПИ в клинической практике, в сравнении с иммунограммой, являются: экономический фактор, быстрота проведения исследований, отсутствие дополнительных теоретических и практических навыков для проведения расчетов.

Результаты исследования. В результате проведенного исследования выявлен дисбаланс в иммунной системе. Данный дисбаланс является значимым фактором неблагоприятного прогноза в течении заболевания. У пациентов, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии в первые сутки было отмечено, что данные пациенты имели более высокие показатели ГПИ на этапе оценки их в приемном отделении и дальнейшей маршрутизации. Исходя из этого, можно сделать вывод, что оценка тяжести состояния пациента должна включать в себя комплексные и одновременно про-

стые, а также экономически выгодные и доступные методы, помимо использования традиционных шкал оценки тяжести состояния пациента.

Выводы. Респираторные вирусы, которые приводят к развитию внебольничной вирусной пневмонии, запускают каскад иммунологических реакций и приводят к формированию системного воспалительного ответа, легочной дисфункции и нарушению клеточного дыхания. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможном использовании клинического анализа крови, а также расчета гематологических показателей интоксикации, для оценки иммунного статуса пациента, и, как следствие – определение степени тяжести состояния пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вирусные пневмонии: Учебное пособие для врачей / Е.В. Эсауленко и др. СПб: Изд-во СПбГПМУ, 2022. 100 с.
2. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17 (14.12.2022). Министерство здравоохранения Российской Федерации. 259 с.
3. Ходус С.В., Пустовит К.В., Аникин С.В. Способ оценки выраженности симптомов синдрома эндогенной интоксикации и ассоциированных дыхательных расстройств у больных колоректальным раком // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып. 69. С. 82-87. https://doi.org/10.12737/article_5b985459376cf6.40782134
4. Hamideh Amirfakhryan, Fatemeh safari- Outbreak of SARS-CoV2: Pathogenesis of infection and cardiovascular involvement // Hellenic Journal of Cardiology. 2021. Vol. 62. 13e23.
5. Shalki C., Kajal S., Om S. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options // Microbial Pathogenesis. 2020. Vol. 150. 104673. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104673.
6. Indices of endogenous intoxication in patients with COVID-19 associated pneumonia / A. Kucher, S. Khodus, O. Prikhodko et al. // Respirology. 2021. Vol. 26, No. S3. P. 409-410. DOI 10.1111/resp.14148. EDN RKTCLP.
7. Кучер А.В., Приходько О.Б., Ходус С.В. Особенности клинического анализа крови и индексы эндогенной интоксикации у пациентов с внебольничной вирусной пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Материалы IX Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока с междунар. участием. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2021. С. 30-33. EDN URQKUP.

УДК 004.032.26

М.М. Муртузалиев, д-р экон. наук, проф.

*ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»,
г. Махачкала*

НЕЙРОННАЯ СЕТЬ ПРОГНОЗИРУЕТ ПОСЛЕДСТВИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Введение. Пандемия COVID-19, стала причиной быстрого роста количества заболевших и высокой смертности во всем мире. Клинические проявления COVID-19 неспецифичны, их диагностика основывается на комплексной оценке клинических, лабораторных и рентгенологических данных. COVID-19 поставило перед специалистами в области искусственного интеллекта и здравоохранения новые задачи: разработать диагностические и лечебные алгоритмы, а также меры и средства профилактики. На современном этапе резко повысилась, необходимость применения нейронных сетей в медицине, а также применению технологий машинного обучения с целью повышения качества оказываемой медицинской помощи. Применение нейронных сетей (НС) в медицине связано с разработкой программ (на Python), предназначенных для усовершенствования методик постановки диагноза, и прогнозирования исхода болезни. Необходимо включить в систему помимо нейронных сетей, еще нечеткие экспертные системы, эволюционные вычисления и гибридные интеллектуальные системы.

Целью работы является произвести анализ данных ряда исследований по использованию нейронных сетей для диагностики COVID-19. Построить кластеры предикторов смертности на основе медицинских данных по COVID-19.

Материал и методы исследования. 2019 год положило начало пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая была вызвана коронавирусом 2-го типа, осложненным развитием острого респираторного синдрома. И стало глобальной проблемой системы здравоохранения. COVID-19 характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью, представляя наибольшую опасность для людей пожилого возраста, а также для лиц с сопутствующей патологией, особенно с заболеваниями дыхательной систем. По данным нескольких исследований, тяжесть состояния пациентов наиболее сильно коррелирует с наличием лимфопении, нейтрофилеза, повышением уровня биохимических маркёров, таких как С-реактивный белок (СРБ), ферритин, интерлейкин-1 и -6 (ИЛ-1, ИЛ-6), нарастанием концентрации Д-димера.

Летальность при гиперактивации иммунной системы и полиорганном поражении крайне высока. Высказываются предположения о том, что лица с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями подвергаются более высокому риску развития тяжелых форм COVID-19 и имеют более высокие показатели смертности по сравнению с таковым в общей популяции. В настоящее время смертность от COVID-19 составляет 7–10%. На сегодняшний день известно, что в 80% случаев заболевание протекает в легкой форме. Вместе с тем у большинства госпитализированных пациентов выявляют пневмонию, а у 10–15% больных развиваются тяжелые формы течения заболевания: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис и септический шок.

Среди клинических проявлений чаще регистрируются повышение температуры тела более 38°C, малопродуктивный кашель и одышка. О тяжести или клинической форме заболевания могут свидетельствовать выраженность и длительность проявления симптомов. Отмечается, что среди пациентов с пневмонией у 99% больных наблюдается лихорадка, у 70% – утомляемость, у 59% – сухой кашель, у 40% – анорексия, у 35% – боли в мышцах и лишь у 31% больных наблюдается одышка, а у 27% – продуктивный кашель.

В момент обращения больного с COVID-19 за медицинской помощью первой задачей является определение критериев маршрутизации, показаний для госпитализации. *В то время как на стационарном этапе главной задачей является определение лечебной тактики, в т. ч. интенсивной терапии и инвазивной вентиляции легких (ИВЛ).*

В настоящее время большое внимание уделяется внедрению информационных систем в медицинскую практику, а также применению нейронных сетей с целью повышения качества оказываемой медицинской помощи. В частности, машинное обучение дает возможности улучшить точность расчета сердечно-сосудистого риска на основании принятых шкал и значительно повысить точность прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Нейронная сеть, являясь одной из основ искусственного интеллекта, способен анализировать большой комплекс медицинских данных.

На сегодняшний день в условиях ограниченного количества сведений о COVID-19 при оказании медицинской помощи таким пациентам приходится ориентироваться на алгоритмы, разработанные ранее для отдельных синдромов и состояний. Однако не всегда универсальные алгоритмы являются оп-

тимальными, т.к. клиническое течение обусловлено чаще этиологией заболевания и иными внешними или внутренними факторами. Разработка у пациентов с COVID-19 алгоритмов ранней и точной оценки тяжести заболевания является приоритетным направлением для создания систем поддержки врачебных решений и планирования материально-технической базы.

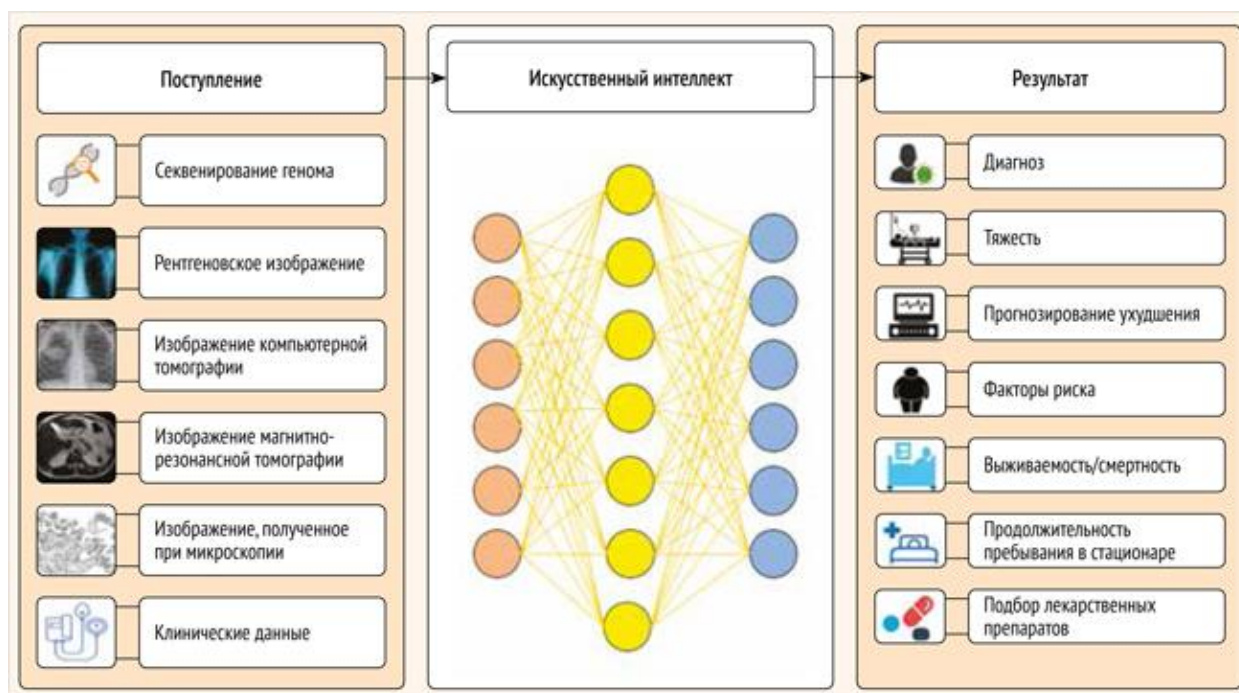


Рис. 1. Возможности использования ИИС в определении тактики ведения пациентов при COVID-19 (адаптирован)

Одну из первых экспериментальных моделей регулирования принятия врачебных решений для сортировки пациентов с подозрением на COVID-19 разработали исследователи из Нью-Йоркского университета. Анализ клинико-демографических и лабораторно-инструментальных данных позволил выявить ряд наиболее значимых предикторов тяжелого течения: мышечные боли, повышенный уровень гемоглобина и аланинаминотрансферазы (АлТ). Данная модель машинного обучения показала высокую точность (80%) для формирования прогноза развития ОРДС у пациентов с COVID-19 без явных клинических признаков тяжелого течения заболевания. Для пациентов, госпитализированных с вирусной пневмонией, Bender et al. разработан простой инструмент прогнозирования общей смертности, который был полезен для прогнозирования течения заболевания вновь поступивших больных и получения результатов их анализов. Оценка иммунного статуса важна при мониторинге общего состояния пациента при COVID-19.

Следует отметить, что характеристики тяжелой формы COVID-19 сходны с проявлениями совокупности синдромов с комплексным названием «цитокиновый шторм». Для них характерно воспаление и полиорганное поражение в результате развивающегося избыточного высвобождения цитокинов вследствие нерегулируемой активации клеток иммунной системы. К группе синдромов «цитокинового шторма» относят первичный (семейный) и вторичный ГЛГ (гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз) – тяжелые гипервоспалительные состояния, вызванные дисрегуляцией цитотоксических клеток, патологической активацией макрофагов, и, как следствие, неконтролируемым фагоцитозом клеток и их полипотентных предшественников. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» – уникальная форма гипервоспалительного синдрома, который вместе с тем рассматривается как один из клинических вариантов вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Следовательно, можно предположить, что для выявления или прогноза развития COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма» могут быть использованы инструменты, уже применяемые для этих же целей в случаях первичного или вторичного ГЛГ. В частности, использование диагностической шкалы HScore для диагностики вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [97, 98].

Результаты исследования.

Нейронные сети являются важными инструментами для содействия принятию скоординированных ответных мер борьбы с пандемией. Примеры использования нейронных сетей иллюстрируют те возможности, которые в настоящее время могут быть достигнуты с их применением. Поиск путей повышения эффективности и сокращения расходов в больницах, часто поддерживаемый информационными технологиями, не должен приводить к снижению качества услуг или ставить под угрозу всеобщий доступ к медицинской помощи даже в исключительных обстоятельствах. Именно для достижения этих целей новейшие цифровые решения могут быть крайне полезными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мержоева З.М., Трушенко Н.В., Ярошецкий А.И. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе // Пульмонология. 2020. №30(2). С. 151-163. doi: [10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163).

2. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / С.Н.Авдеев, Л.В.Адамян, Е.И.Алексеева и др. М., 2021. 225 с. URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/>.
3. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации // Пульмонология. 2020. №30(5). С. 688-699. doi: [10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699).
4. Effect of coronavirus disease 2019 in pulmonary circulation. The particular scenario of precapillary pulmonary hypertension / J. Nuche, T.S. de la Cal, C.J.L. Guarch, et al. // Diagnostics (Basel). 2020. Vol. 10(8) P. 548. doi: [10.3390/diagnostics10080548](https://doi.org/10.3390/diagnostics10080548).
5. Baig A.M., Khallee A., Ali U., Syeda H. Evidence of COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // ACS Chem Neurosci. Neurosci. 2020. Vol.11(7). P. 995–998. doi: [10.1021/acscchemneuro.0c00122](https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122).
6. Livingston E., Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy // JAMA. 2020. Vol. 323(14):1335. doi: [10.1001/jama.2020.4344](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344).
7. Communicating the risk of death from novel coronavirus disease (COVID-19) / T. Kobayashi, S.-M. Jung, N.M. Linton et al. // J Clin Med. 2020;9(2):580. doi: [10.3390/jcm9020580](https://doi.org/10.3390/jcm9020580).
8. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F.Zhou, T.Yu, R.Du et al. // Lancet. 2020. Vol. 395(10229):1054–1062. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
9. Huang R., Zhu L., Xue L., Liu L., Yan X., Wang J. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu Province, China: a retrospective, multi-center study // PLoS Negl Trop Dis. 2020. Vol.14(5):e0008280. doi: [10.1371/journal.pntd.0008280](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008280).
10. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus Infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu et al. // JAMA. 2020. Vol.323(11):1061–1069. doi: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585).
11. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study // T. Chen, D. Wu, H. Chen et al. // BMJ. 2020. Vol.368: m1091. doi: [10.1136/bmj.m1091](https://doi.org/10.1136/bmj.m1091).

报告论题

Dong Chenchen, Master's degree associate chief physician
The Second Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University

LONG COVID-19 AND THE IMPORTANCE OF EARLY ANTIVIRAL TREATMENT

1. What are the after-effects of COVID-19 (Long-Covid) and high risk group

From CDC (Centers for Disease Control and Prevention) Definitions: Some COVID-19 patients may suffer long-term effects of the infection, known as post-COVID-19 condition (PCC) or Long COVID. Long COVID, long-haul COVID, post-COVID-19 condition, chronic COVID, and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) are all names for the health problems that some people experience within a few months of a COVID-19 diagnosis.

From WHO (World Health Organization) Definitions: It is defined as the continuation or development of new symptoms 3 months after the initial SARS-CoV-2 infection, with these symptoms lasting for at least 2 months with no other explanation. While common symptoms of long COVID can include fatigue, shortness of breath and cognitive dysfunction over 200 different symptoms have been reported that can have an impact on everyday functioning.

An Integrative Classification: Based on relapsing/remitting nature of post-COVID symptoms, the following integrative classification is proposed: potentially infection related-symptoms (up to 4-5 weeks), acute post-COVID symptoms (from week 5 to week 12), long post-COVID symptoms (from week 12 to week 24), and persistent post-COVID symptoms (lasting more than 24 weeks). The most important topic is to establish the time reference points. The classification also integrates predisposing intrinsic and extrinsic factors and hospitalization data which could promote post-COVID symptoms. The plethora of symptoms affecting multiple systems exhibited by "long-haulers" suggests the presence of different underlying mechanisms.

The after-effects of COVID-19 double the risk of cardiovascular disease. Beyond the first 30 d after infection, individuals with COVID-19 are at increased risk of incident cardiovascular disease

The risk of major cardiovascular disease was 1.55 times and the risk of random cardiovascular disease was 1.63 times. The research was published in the *Nature medicine*. (IF : 87.241) used national healthcare databases from the US

Department of Veterans Affairs to build a cohort of 153,760 individuals with COVID-19, as well as two sets of control cohorts with 5,637,647 (contemporary controls) and 5,859,411 (historical controls) individuals, to estimate risks and 1-year burdens of a set of pre-specified incident cardiovascular outcomes.

Increased risk of long-term neurologic disorders ,Data from a study on the sequelae of COVID-19 by Professor Ziyad Al-Aly showed that for patients with COVID-19,The relative risk of ischemic stroke increased by 50 per cent and the absolute burden of disease increased by 3.4 per 1000 people per year. The relative risk of hemorrhagic stroke increased by 119% and the absolute disease burden increased by 0.21 per 1000 people per year. Patients who survived COVID-19 exhibited increased risk of kidney outcomes in the post-acute phase of the disease.

A representative English adult community Survey estimate prevalence and identify predictors of persistent symptoms lasting 12 weeks or more. 37.7% of respondents reported one or more symptoms and 17.5% reported three or more symptoms. Among them, the top 6 are: severe fatigue, dyspnea, insomnia, muscle soreness, eye soreness, headache, and the symptoms are obvious, affecting the quality of daily life. COVID-19 sequelae of the respiratory system are very common, with dyspnea occurring 42% to 66% in different studies over a follow-up period of 60 to 100 days.

A US study showed that at 60 days of follow-up, 6.6% of patients needed supplemental oxygen due to persistent hypoxemia 2. According to research papers published by Professor Cao Bin and others from the China-Japan Friendship Hospital, the incidence of dyspnea among hospitalized patients is still as high as 30% one year after discharge.

The COVID-19 group had a 60 percent increased risk of being diagnosed or prescribed a mental health event. The COVID-19 group had a 35 percent increased risk of anxiety, 39 percent increased risk of depression, 38 percent increased risk of stress and adjustment disorders, 55 percent increased risk of antidepressant use, 65 percent increased risk, of benzodiazepine use, 80 percent increased risk of cognitive impairment and 41 percent increased risk of sleep disorders.

The comorbidities with the largest association were COPD, with a 1.55-fold increased risk In the univariate analysis, older adults over 60 years of age were associated with a higher risk of reporting long COVID symptoms.Compared to never smoked, smokers have an increased risk of reporting long COVID symptoms.Being in the overweight or obese range was also associated with an increased risk of persistent symptoms, BMI>30 kg/m-2>BMI18.5-25 kgm2 increased 10%.

The risk of developing long- COVID-19 infection is related to the severity of symptoms. Therefore, severe and high-risk groups need to pay close attention to the sequelae of COVID-19. Severe high-risk groups need to be alert to the sequelae of COVID-19, and early antiviral treatment is the key. People over 60 years of age, Obesity, Underlying disease, Heavy smokers.

2. The importance of early antiviral therapy

COVID-19 infection does not only affect the respiratory system, but also the whole body. A team of British researchers looked at more than 600,000 people in the British community for 12 weeks and found that COVID-19 is not just a respiratory disease, but a series of physical symptoms that come with it. ACE2 receptors exist on the surface of vascular endothelial cells. Sars-cov-2 can cause extensive endothelial dysfunction associated with apoptosis through direct endothelial infection or immune-mediated recruitment of immune cells, therefore, after entering the human body, the novel coronavirus may invade various organs and tissues. Studies have shown that, like acute COVID-19, long-term COVID-19 can involve multiple organs and can affect multiple systems, including but not limited to : Respiratory system, Cardiovascular system, Nervous system, Digestive, Musculoskeletal system.

Viral load peaks in the early stages after COVID-19 infection: A study of 94 subjects from Guangzhou 8th People's Hospital in China showed that SARS-CoV-2 viral load peaked early in the onset of symptoms¹. Early antiviral therapy is critical. Higher viral loads can lead to more severe symptoms of COVID-19², while some immunocompromised hosts take longer to completely clear the virus, certain patients with severe and even mild symptoms could not effectively eliminate the virus and could potentially develop long COVID.

Antiviral drugs early in the course of the disease to reduce viral load, Beneficial in reducing long-COVID-19 symptoms. Using antiviral drugs in the early stage of the disease to reduce viral load is beneficial not only to the treatment of acute COVID-19, but also to the reduction of PASC symptoms

3. The efficacy of antiviral drugs

3CLpro is one of the key proteases in the process of coronavirus replication, 3CLpro is responsible for the cleavage of 11 sites of the polyprotein to produce structural proteins important for the survival and propagation of the virus. Because of its indispensable role in the coronavirus life cycle and its lack of similar cleavage specificity to any known human protease, 3CLpro has become an important target for anti-coronavirus drug development.

Conditionally approved additional indications for the treatment of adult patients with common form of COVID-19. For the treatment of adults with mild-to-moderate COVID-19 (mild and normal) with high risk factors for progression to severe disease, such as advanced age, chronic kidney disease, diabetes, cardiovascular disease, chronic lung disease, and other high risk factors for severe disease.

RdRp is a protein necessary for viral replication, Conditionally approved additional indications for the treatment of adult patients with common form of COVID-19.

Dr. Shi Hanbing

*The Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University, Qiqihar City,
Heilongjiang Province? Qiqihar Medical University*

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC TECHNIQUES OF PULMONARY NODULES

Intraduction

According to the Chinese population, the probability of lung nodules is about 10%. If people over the age of 40 are screened, there should be a 20% probability of pulmonary nodules. That's one out of five people. Only 5 to 10 percent of these nodules are likely to be lung cancer. The detection rate of pulmonary nodules in our hospital is about 70%. In 2019, our hospital established the Multidisciplinary Diagnosis and Treatment Center (MDT) for Pulmonary Nodules, responsible for the comprehensive management from screening, diagnosis, treatment, follow-up and so on.

Content

1. Definition of pulmonary nodules

Pulmonary nodules are focal, circular, dense, solid or partially solid pulmonary shadows less than or equal to 3 cm in diameter. They can be isolated or multiple. There was no atelectasis, hilar lymph node enlargement or pleural effusion.

2. Classification of pulmonary nodules

According to quantity : Pulmonary nodules can be classified isolated or multiple.

According to size : between 5 and 10 millimeters were defined as Small nodule, smaller than 5mm are called Micronodular.

According To Density, there are classified as Solid Nodule and Subsolid Nodule, where Subsolid Nodule is classified Ground-glass opacity/nodule (GGO ; pGGN) and Part solid nodule (mGGN) .

3. Biopsy technique of pulmonary nodules

Three biopsy techniques are mainly introduced , namely percutaneous lung puncture, endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy (EBUS-GS-TBLB), Cone-Beam Computed Tomography guided transbronchial lung biopsy (CBCT-TBLB) .Percutaneous lung puncture is applied to peripheral nodules , Sometimes, interventional ablation.EBUS-GS-TBLB is applied to the nodules in the middle part of lung or connected to the bronchi.CBCT-TBLB can obtain three-dimensional images, easier to operate and more accurate positioning, especially in the coronal position, achromatic position, transverse position.

4. Treatment technique of pulmonary nodules

This paper mainly introduces the treatment technique of pulmonary nodules in three disciplines, including minimally invasive surgery , interventional ablation and radiotherapy. Preoperative fluorescence localization to achieve minimally invasive treatment, which to minimize the removal of pulmonary nodules and maximize the preservation of lung tissue. Interventional ablation techniques of pulmonary nodules carried out by us include: microwave, laser, I125 particle injection, radiofrequency ablation, etc.SBRT is also increasingly useful for inoperable pulmonary nodules.

Zhiping Liu; Ph.D.; Attending Physician
Heilongjiang University of Chinese Medicine

TREATMENT OF NOVEL CORONAVIRUS INFECTION FROM TREATISE ON FEBRILE DISEASES

"COVID-19, also known as novel coronavirus pneumonia or simply as COVID-19, is an acute respiratory infectious disease characterized by fever, cough, and difficulty in breathing. The outbreak of COVID-19 has caused panic and concern worldwide. On January 20, 2020, the World Health Organization de-

clared the COVID-19 outbreak a "Public Health Emergency of International Concern." The novel coronavirus spreads rapidly, has a wide range of transmission, high infection rate, and strong pathogenicity. The source of infection is currently unclear, and isolating confirmed patients and protecting the health of the general population are crucial measures to address the epidemic. Currently, there is no effective antiviral medication for the treatment of COVID-19.

The main approach is symptomatic treatment (such as fever relief, pain control, cough suppression, and alleviating respiratory distress) and respiratory and circulatory support. With the rapid and widespread administration of COVID-19 vaccines, herd immunity is being established in the population. However, considering the ongoing local outbreaks and the significant issue of viral mutations, there is still a risk of infection even with vaccination. Therefore, it is urgent to strengthen the exploration and research on traditional Chinese medicine treatment for COVID-19."

1. The Effectiveness and Feasibility of Using 'Shang Han Lun' to Treat COVID-19

During the late Eastern Han Dynasty, there was an outbreak of epidemic diseases, and it was said that "every household suffered from the pain of corpses, and every room echoed with mourning." Zhang Zhongjing, integrating the two major academic systems of medical classics and herbal formulas, wrote the first systematic work on externally contracted diseases in the history of Chinese medicine, called "Shang Han Za Bing Lun" (Treatise on Cold Damage Disorders and Miscellaneous Diseases). From the original text of "Shang Han Lun," there is no explicit discussion of the contagious aspect of cold damage disorders. Most of it focuses on the six channels and their pathological changes. However, based on the preface of "Shang Han Lun" and the successful application of herbal formulas in treating epidemic diseases in the history of medicine, it is evident that the theory, methods, and prescriptions in "Shang Han Lun" indeed have significant therapeutic effects in treating epidemic diseases.

For example, during the Southern Song Dynasty, there were several outbreaks of epidemic diseases, and the "Da Chai Hu Tang" was recorded for treating dry epidemics, while the "Wu Ling San" was used for treating winter-induced damp epidemics. In the Yiwu year of the Ming Dynasty, when a plague spread in Zhao Kaimai's hometown, the physician Shen Nanfang successfully treated numerous patients using herbal formulas from "Shang Han Lun," which motivated Zhao Kaimai to reprint "Shang Han Lun." During the Meiji Restoration period in

Japan, the renowned herbalist Asada Sōhaku documented the successful treatment of measles, malaria, and other epidemic diseases using prescriptions from "Shang Han Lun." The model of treating contagious diseases through the six-channel pattern differentiation established by Zhang Zhongjing was the first comprehensive and systematic theory for treating epidemic diseases in the history of Chinese medicine. With the passage of time, there have been significant changes in the spectrum of diseases, particularly infectious diseases.

During the Ming and Qing dynasties, there were multiple outbreaks of diseases such as smallpox, measles, chickenpox, cholera, diphtheria, and plague. These diseases differed from cold damage disorders in terms of their characteristics and patterns of onset, making it difficult to rely solely on the theory of the six channels for effective treatment. Therefore, starting from the Jin and Yuan dynasties, a group of medical practitioners including Liu Hejian, Wu Youke, Ye Tianshi, Xue Shengbai, Wu Jutong, and Wang Mengying developed and innovated the theory of warm diseases, which eventually formed the theoretical system of warm disease studies. However, this does not mean that "Shang Han Lun" has been completely replaced by the study of warm diseases in the field of epidemic diseases.

The study of warm diseases originated from the prescriptions in "Shang Han Lun" and represents an important improvement and complement to the treatise. This can be evidenced by the extensive use of Cheng Qi Tang and Bai Hu Tang in Wu Youke's "Wen Yi Lun" (Treatise on Pestilence). Since the founding of the People's Republic of China, during various campaigns against infectious diseases, including Japanese encephalitis, SARS, and viral hepatitis, the theory, methods, and prescriptions represented by "Shang Han Lun" have achieved good results.

2. "The Six Channels Disease Patterns in Treating COVID-19 with Treatise on Febrile Diseases

During the Qing Dynasty, the physician Liu Songfeng categorized epidemic diseases into three types: Cold Epidemic, Warm Epidemic, and Mixed Epidemic. Cold Epidemic refers to a type of epidemic disease with a cold nature. In the case of the current COVID-19 outbreak, it occurred in late winter when the cold Qi is dominant. The initial symptoms, such as fever, chills, cough, and wheezing, perfectly align with the characteristics of diseases caused by cold pathogenic factors. Therefore, from the perspective of the Six External Pathogens, this epidemic can be classified as a Cold Damp Epidemic. The term "Shang Han" in the "Treatise on Febrile Diseases" encompasses both broad external contraction diseases and specifically wind-cold natured diseases.

Thus, the categorization of treating COVID-19 based on the principles of the "Treatise on Febrile Diseases" is consistent. The recommended formula for treating this epidemic, the Clear Lungs and Detoxification Decoction, originated from the prescriptions such as Ma Xing Shi Gan Tang, Xiao Chai Hu Tang, Wu Ling San, and She Gan Ma Huang Tang in the "Treatise on Febrile Diseases." However, we should also note that this formula treats both exterior and interior cold and heat simultaneously, which deviates from the sequential thinking advocated in the "Treatise on Febrile Diseases." For mild cases, the recommended formula may be appropriate, but for severe cases, a personalized approach based on pulse diagnosis and understanding the specific pathogenic factors is necessary. In this regard, it is important to utilize the Six Channels Disease Patterns to establish new diagnostic and treatment strategies based on the characteristic symptoms of COVID-19.

Dà Qīng Lóng Tāng (Decoction of Major Blue-Green Dragon) can treat various patterns of illness. It addresses the spleen and stomach deficiencies, external deficiencies similar to Guì Zhī Tāng (Cinnamon Twig Decoction), external cold patterns resembling Má Huáng Tāng (Ephedra Decoction), and stagnation heat patterns similar to Má Xīng Shí Gān Tāng (Ephedra, Apricot Kernel, Gypsum, and Licorice Decoction). These patterns are commonly seen in cases of 'epidemic disease,' and the condition is critical.

Dà Qīng Lóng Tāng induces sweating to clear internal heat from the lungs, strengthens the heartbeat, warms and unblocks the muscles and skin, eliminates cold fluids caused by exposure to cold, warms the spleen and stomach, and harmonizes the nourishing and defensive functions of the body. It also replenishes fluids in the lungs and stomach."

"Xiǎo Qīng Lóng Tāng (Decoction of Minor Blue-Green Dragon) is used to treat external cold and internal fluid retention. It is employed for coughing, wheezing, and water retention affecting the lungs, characterized by the presence of large amounts of clear, watery, and frothy phlegm. It is beneficial for individuals with pre-existing lung qi deficiency and accumulated phlegm in the lungs. In cases of prolonged illness from COVID-19 with worsening lung qi stagnation, impaired dispersing, descending, and purging functions, and disrupted fluid distribution, symptoms such as coughing up large amounts of white phlegm, thirst, and breathlessness may arise. Therefore, Xiǎo Qīng Lóng Tāng is used to disperse external wind-cold, transform internal water-retention, and simultaneously treat both the superficial and deep aspects of the condition."

3. Summary:

In the treatment of COVID-19, utilizing the Six Channels Disease Patterns from the "Treatise on Febrile Diseases" is an effective approach. According to this model, COVID-19 can be classified as a Cold Damp Epidemic, aligning with the characteristics of diseases caused by cold pathogenic factors. As the first comprehensive work on external contraction diseases in the history of Chinese medicine, the "Treatise on Febrile Diseases" has shown significant efficacy in the treatment of epidemic diseases.

For thousands of years, China has a long history of epidemic prevention and control. Research has confirmed that as early as the Shang Dynasty, the concept of Six Channels (Three Yang and Three Yin) existed. In the Shang Dynasty, Yi Yin boiled various medicinal substances in water to create decoctions, giving rise to the concept of "formula prescriptions." His monumental work, the "Yi Yin's Decoction Classic," became one of the major ancient medical texts that influenced Zhang Zhongjing, the revered physician of the late Eastern Han Dynasty, known for his diligent pursuit of ancient teachings and extensive knowledge of various medical sources. Combining his own extensive clinical experience and research, Zhang Zhongjing developed the "Six Channels Disease Patterns," which are mainly used to elucidate the pathological characteristics of different stages of externally contracted diseases and guide clinical treatment through pattern differentiation. Therefore, the development of the "Six Channels Disease Patterns" can be traced back to ancient times, with Yi Yin's contributions during the Shang Dynasty and Zhang Zhongjing's consolidation and innovation during the Eastern Han Dynasty. This approach serves as a method of pattern differentiation that helps understanding the progression of diseases and guides clinical treatment.

However, when using the formulas from the "Treatise on Febrile Diseases," it is important to consider the severity of the condition and individual differences. Pattern Differentiation should be the key guideline of treating principles according to TCM. Additionally, the diagnostic and treatment strategies for COVID-19 should be adjusted and innovated based on its characteristic symptoms and real-world conditions.

И.Н. Гориков, д-р мед. наук

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

ФОРМИРОВАНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ОБОСТРЕНИЕМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Во второй половине гестационного периода устанавливается тесная связь между женским организмом и органами дыхания её плода (Е.Н. Балашова и соавт., 2021). При обострении цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у женщин во втором триместре беременности у их потомства часто диагностируется бронхолегочная патология, формирующаяся в результате её антенатального токсического и цитодеструктивного влияния на гистогенез органов дыхания (И.Н. Гориков, 2022). Частота развития респираторных расстройств у детей в первую неделю после рождения возрастает при хронической плацентарной недостаточности на фоне повышения проницаемости гематоплацентарного барьера для инфекта и эндотоксина, взаимодействующих с легкими внутриутробного плода. Несмотря на известную роль плацентарной дисфункции, обусловленной реактивацией ЦМВИ у беременных, в патогенезе неинфекционной и инфекционной патологии органов дыхания у их новорожденных, до настоящего времени остаются не раскрытыми механизмы повреждения эпителиальной выстилки бронхов и респираторного отдела легких.

Цель работы – оценить механизмы формирования бронхолегочной патологии у новорожденных от матерей с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности.

Материалы и методы исследования

При обострении цитомегаловирусной инфекции у 40 женщин во втором триместре гестации оценивалось содержание TNF- α , среднемолекулярных пептидов, активность лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, эхоструктура фетоплацентарного комплекса, а также pH, уровень среднемолекулярных пептидов и лактатдегидрогеназы в задних околоплодных водах и носоглоточном аспирате, морфология плаценты, бронхолегочного аппарата у их погибших новорожденных с синдромом дыхательных расстройств.

Среди пар “мать-новорожденный” выделялись три группы. Первая группа (сравнения) была представлена 16 диадами, включающими беремен-

ных и их новорожденных, развитие которых происходило на фоне гестационного периода, неосложненного инфекционными заболеваниями, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологией на фоне прогрессирующей антенатальной гипоксии и осложнений родового акта. Основной причиной гибели их детей в раннем неонатальном возрасте являлись осложнения в период родового акта, инициирующие развитие пневмопатии и родовой травмы.

Во вторую группу вошли 12 триад, состоящих из женщин, плацент и их потомства, антенатальный онтогенез которого был осложнен реактивацией ЦМВИ во втором триместре беременности и формированием хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности. Смерть детей наступала в течение первой недели на фоне развития сердечно-сосудистой недостаточности, синдрома дыхательных расстройств I-II степени, внутриутробной гипоксии, токсемии и инфицирования, приводящих к формированию ателектазов (у 4), гиалиновых мембран (у 3), отечно-геморрагического синдрома (у 4), а также врожденной пневмонии (у 1).

Третья группа состояла из 12 триад, сформированных беременными с обострением ЦМВИ на 21-24 неделях беременности, осложненной хронической декомпенсированной плацентарной недостаточностью, приводящей к преждевременным родам на 33-35 неделях гестации, плацентами и их недоношенными новорожденными с синдромом дыхательных расстройств I-II степени. Основной причиной летального исхода у детей являлась прогрессирующая антенатальная гипоксия, токсемия и инфицирование, приводящие к сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, обусловленных развитием ателектазов (2), гиалиновых мембран (2), отечно-геморрагического синдрома (6), а также врожденной пневмонии (2).

У обследованных пациенток утром натощак в сыворотке крови из локтевой вены исследовалось содержание TNF- α (пг/мл) с помощью наборов ЗАО Вектор-Бест (Новосибирск), а также среднемолекулярных пептидов и лактатдегидрогеназы. В надосадочной части задних околоплодных вод и носоглоточном аспирате у новорожденных проводилось исследование уровня pH, среднемолекулярных пептидов и лактатдегидрогеназы.

Исследование pH осуществлялось с помощью аппарата "Radelkis" (Венгрия) и Medica Easy Stat (США). Содержание среднемолекулярных пептидов оценивалось на спектрофотометре СФ – 24 (Россия) при длине волны 280 нм (E_{280}), а активность лактатдегидрогеназы - на анализаторе фирмы "Beckman Coulter, Inc" (США).

Кусочки плаценты, плодных оболочек, бронхов и легких погибших новорожденных фиксировались в 10% нейтральном формалине, обезживались в спиртах и заливались в парафин. На поперечных срезах крупных, средних и мелких бронхов оценивалось содержимое их просвета, строение эпителиоцитов, базальной мембраны слизистой оболочки и соединительной ткани подслизистой оболочки, кровеносных сосудов малого круга кровообращения, а также выводных протоков и концевых отделов желез. Исследовалось строение респираторного отдела легких.

Внутриутробное инфицирование у новорожденных диагностировалось посредством реакции торможения гемагглютинации и связывания комплемента, а также иммуноферментного анализа, позволяющих выявить различия титров антител к возбудителям в парах “мать-дитя”. Выделение антигена вирусов осуществлялось с помощью молекулярно-генетического анализа.

В исследовании учитывались рекомендации кодекса этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013г. и правила клинической практики в РФ, утвержденные приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года.

При установлении достоверности различий значений сравниваемых параметров использовались непарный критерий Стьюдента, а при сравнении частот альтернативного распределения признаков – точный критерий Фишера (ф). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Обострение ЦМВИ на 21-24 неделях гестации у пациенток второй группы приводило к повышению в сыворотке крови концентрации TNF- α до $106,5 \pm 4,57$ пг/мл, среднемолекулярных пептидов – до $0,258 \pm 0,004$ ед. опт. пл., а активности лактатдегидрогеназы – до $325,0 \pm 11,29$ МЕ/л по сравнению с группой сравнения ($24,0 \pm 2,01$ пг/мл, $p < 0,001$; $0,234 \pm 0,004$ ед. опт. пл., $p < 0,001$ и $282,9 \pm 7,85$ МЕ/л, $p < 0,05$, соответственно).

Повторное обследование женщин второй группы в период ремиссии ЦМВИ на 30-32 неделях беременности выявило у них более высокие показатели TNF- α ($108,8 \pm 3,84$ пг/мл), среднемолекулярных пептидов – ($0,259 \pm 0,004$ ед. опт. пл.) и лактатдегидрогеназы ($339,3 \pm 10,79$ МЕ/л) в сопоставлении с пациентками, не имеющими инфекционной патологии и акушерских осложнений, у которых TNF- α составлял $26,9 \pm 2,02$ пг/мл ($p < 0,001$); среднемолекулярные пептиды – $0,241 \pm 0,004$ ед. опт. пл. ($p < 0,001$) и лактатдегидрогеназа – $296,9 \pm 13,23$ МЕ/л ($p < 0,05$). Изменение показателей в динамике второй половины гестационного периода отражало прогрессирующую

в женском организме цитокинемию, эндотоксемию и активацию анаэробного гликолиза.

Ультразвуковое исследование фетоплацентарного комплекса на 30-32 неделях во второй группе позволило обнаружить у 3 женщин олигогидроамнион, а у 7 многоводие, являющиеся маркерами их внутриутробного инфицирования.

В надосадочной части задних околоплодных вод отмечалось снижение рН до $7,00 \pm 0,008$, рост концентрации среднемолекулярных пептидов до $0,589 \pm 0,016$ ед. опт. пл., а активности лактатдегидрогеназы – до $330,8 \pm 13,49$ МЕ/л (в группе сравнения $-7,04 \pm 0,008$, $p < 0,05$; $0,328 \pm 0,004$, $p < 0,001$ и $280,9 \pm 14,63$, $p < 0,05$).

Морфологическое исследование выявило в плаценте до 2 очагов воспаления (васкулит, хориоамнионит), а в плодных оболочках - увеличение в амниоцитах вакуолизации и отека, количества небольших участков их частичной десквамации и утолщения базальной мембраны. Редко встречались зоны гиперплазии, фибриноидных изменений амниотического эпителия, участвующего в выработке и обновлении околоплодных вод, взаимодействующих с органами дыхания плода.

Нарушение физико-биохимических свойств носоглоточного аспирата у новорожденных во второй группы, которое заключалось в падении рН до $7,01 \pm 0,012$, в подъёме концентрации среднемолекулярных пептидов – до $0,595 \pm 0,0019$ ед. опт. пл. и уровня лактатдегидрогеназы- до $335,8 \pm 10,06$ МЕ/л (в группе сравнения, соответственно, $7,05 \pm 0,009$, $p < 0,05$; $0,334 \pm 0,004$ ед. опт. пл., $p < 0,001$; $335,8 \pm 10,06$ МЕ/л, $p < 0,01$). Это подтверждало важную роль аспирационного механизма повреждения их дыхательной системы.

При реактивации ЦМВИ во втором триместре гестации у женщин в третьей группе по сравнению со второй наблюдалось увеличение TNF- α до $123,8 \pm 4,79$ пг/мл ($p_1 < 0,05$), уровня среднемолекулярных пептидов – до $0,275 \pm 0,004$ ед. опт. пл ($p_1 < 0,01$), а лактатдегидрогеназы- до $361,0 \pm 7,64$ МЕ/л ($p_1 < 0,05$).

В период ремиссии заболевания на 30-32 неделях женщин третьей группы в сравнении со второй сохранялись более высокие значения TNF- α ($128,9 \pm 4,57$ пг/мл, $p_1 < 0,01$), среднемолекулярных пептидов – ($0,278 \pm 0,003$ ед. опт. пл, $p_1 < 0,01$) и лактатдегидрогеназы ($376,9 \pm 10,67$ МЕ/л, $p_1 < 0,05$). Рост материнской цитокинемии и эндотоксемии на фоне преобладания анаэробных процессов, инициирует вазоконстрикторные реакции в бассейне маточных и пуповинных артерий, а также их плацентарных кровеносных

сосудов, повышение проницаемости которой создает благоприятные условия для трансплацентарного проникновения инфекта в фетальный кровоток.

Эхографически на 30-32 неделях гестации в третьей группе чаще диагностировали олигогидроамнион (у 9, $p_1 < 0,01$) и редко – многоводие (у 1, $p < 0,05$), что подтверждало реакцию плодных оболочек на инфекционный прессинг. Изменение гомеостатических параметров задних околоплодных вод в третьей группе в отличие от второй заключалось в падении рН до $6,95 \pm 0,014$ ($p_1 < 0,05$) и росте концентрации среднемолекулярных пептидов до $0,685 \pm 0,022$ ед. опт. пл. ($p_1 < 0,01$). При этом не обнаруживались статистически значимые различия активности лактатдегидрогеназы ($367,4 \pm 14,93$ МЕ/л ($p_1 > 0,05$)).

В третьей группе в ворсинчатом хорионе обнаруживались 3 и более локусов инфекционно-воспалительных изменений (васкулит, хориоамнионит, децидуит, интервиллезит), а в плодных оболочках – хориоамнионит, децидуит, пролиферация, некроз и десквамация амниотического эпителия.

У детей третьей группы по сравнению со второй в носоглоточном аспирате отмечалось снижение рН до $6,96 \pm 0,014$ ($p_1 < 0,05$), повышение уровня среднемолекулярных пептидов – до $0,693 \pm 0,018$ ед. опт. пл ($p_1 < 0,05$) и лактатдегидрогеназы – до $372,2 \pm 10,06$ МЕ/л ($p_1 < 0,05$), указывающих на важное значение хронической декомпенсированной плацентарной недостаточности в поражении их бронхолегочного аппарата.

В крупных и средних бронхах у погибших новорожденных группы сравнения преобладал многоядный мерцательный цилиндрический эпителий, представленный реснитчатыми, бокаловидными, промежуточными и базальными клетками. В составе секрета glanduloцитов выявлялись кислые гликозаминогликаны, которые определялись в составе слизистого секрета на поверхности эпителиального пласта, в выводных протоках и концевых отделах желез. Редко визуализировались участки многослойного эпителия, а в содержимом просвета воздухоносных путей – слизь, роговые чешуйки, частицы мекония и десквамированные эпителиоциты.

Частицы секрета, окружающего реснички мерцательных клеточных элементов, также визуализировались в составе выводных протоков. В респираторном отделе легких альвеолоциты располагались на базальной мембране, редко подвергались десквамации, а капиллярные петли, выступали в просвете альвеолярных ходов, что создавало морфологическую основу для газообмена. Формирование эпителиальной выстилки бронхиального дерева,

аэрогематического барьера и артерий малого круга кровообращения обеспечивало оптимальные вентиляционно-перфузионные отношения.

В третьей группе в сопоставлении со второй в крупных и долевых бронхах возрастала частота слущивания ресничек, истончения эпителия, гиперплазии эпителиоцитов, а также гиперсекреции, сопровождающейся увеличением размеров бокаловидных клеток и накоплением кислых гликозаминогликанов в секрете концевых отделов желез и их выводных протоков. На уровне респираторного отдела легких чаще наблюдалось: утолщение межальвеолярных перегородок; слущивание альвеолоцитов и развитие более крупных ателектазов; появление гиалиновых мембран, полностью выстилающих альвеолы и альвеолярные ходы; формирование локусов воспаления, в которых обнаруживались скопления макрофагов и лимфоцитов; развитие отечно-геморрагических процессов. В легочной артерии диагностировались выраженные альтеративные изменения, отек и десквамация эндотелиоцитов, сужение артерий уровня респираторных бронхиол, участвующих в синтезе вазоконстрикторных субстанций, в системной и локальной воспалительной реакциях, а также в формировании тромбов, нарушающих вентиляционно-перфузионные отношения.

Таким образом, при реактивации цитомегаловирусной инфекции у женщин во втором триместре гестации и хронической декомпенсированной плацентарной недостаточности в патогенезе формирования бронхолегочной патологии у их новорожденных возрастает значение цитокинемии, эндотоксинами и усиления анаэробных процессов, изменяющих рост и дифференцировку бронхиального эпителия, легочных артерий на уровне респираторных бронхиол и респираторного отдела легких. Это снижает барьерную функцию эпителия воздухоносных путей и постнатальную устойчивость органов дыхания к респираторным вирусам у новорожденных и детей 1 года жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности дыхательных и сердечно-сосудистых нарушений у недоношенных детей, рожденных у матерей с вращением плаценты / Е.Н. Балашова, О.В. Ионов, А.Р.Киртбая, и др. // Акушерство и гинекология. 2021. №5. С.85-93.
2. Гориков И.Н. Механизмы формирования хронической плацентарной недостаточности при цитомегаловирусной инфекции: автореф. дис... д-ра мед. наук, Благовещенск, 2022. 33 с.

УДК 616.24/233-008.6-036.12:616-053.2

В.К. Козлов¹, член-корр. РАН, **С.В. Пичугина¹**, канд. мед. наук,

С.Г. Гандуров², канд. мед. наук, **О.А. Лебедько¹**, д-р мед. наук

¹*Хабаровский филиал ДНЦ ФПД – НИИ охраны материнства и детства,*

²*КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича*

Министерства здравоохранения Хабаровского края.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С СИНДРОМОМ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Введение. Хронические бронхолегочные заболевания у детей, протекающие с синдромом бронхиальной обструкции верхних и нижних дыхательных путей – это гетерогенная группа хронических обструктивных заболеваний лёгких (ХОЛЗ), обусловленных нарушением проходимости дыхательных путей [10].

Комитетом экспертов ВОЗ [13] обструкция дыхательных путей определена как «сужение или окклюзия дыхательных путей, которая может быть результатом скопления материала в просвете, утолщения стенки, сокращения бронхиальных мышц, уменьшение сил ретракции лёгкого, разрушения дыхательных путей без соответствующей потери альвеолярной ткани и/или компрессии дыхательных путей» [Nomenclature and definitions, WHO, 1975]. Отмечается рост данной патологии у детей, плохо поддающейся стандартной терапии» [6, 15].

При наличии у ребёнка инспираторной одышки, стридорозного дыхания необходимо изучить причины формирования, структуру нозологических вариантов, патологические основы формирования тканевых пороков развития гортани – основы данной патологии с клиникой обструкции верхних дыхательных путей, с врождённым стридором для обоснований индивидуального подхода к профилактике и лечению данной патологии у детей [5].

При наличии у ребёнка экспираторной одышки в виде шумного дыхания с форсированным удлинённым выдохом, вздутием грудной клетки и втяжением её устойчивых мест, навязчивого кашля, переменных диффузных сухих и разнокалиберных влажных хрипов в лёгких необходимо точное определение нозологического варианта патологии, обусловленной обструкцией нижних дыхательных путей, выявление основных причин формирования дизонтогенетических нарушений. Это позволит оптимизировать и персона-

лизировать терапию, научно обосновать направленность профилактических мероприятий данной патологии у детей [1, 3, 4, 5, 9, 10, 15].

Целью работы является изучение основных нозологических вариантов, клинко-диагностических критериев хронических заболеваний лёгких у детей, протекающих с синдромом обструкции верхних и нижних дыхательных путей.

Материалы и методы исследования. Обследован 101 ребёнок с обструкцией верхних дыхательных путей, наличием стридорозного дыхания с использованием анамнестических данных, изучения особенностей клиники, клинко-лабораторных и инструментальных исследований, включая фиброларингоскопию. Также обследовано 148 детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями, протекающими с обструкцией нижних дыхательных путей (кроме бронхиальной астмы и муковисцидоза), по разработанному нами дифференциально-диагностическому алгоритму, включающему анамнестические, клинические, функциональные, рентгенологические данные, мультиспиральную компьютерную томографию легких с виртуальной бронхоскопией и внутривенным болюсным контрастированием, трансторакальную биопсию легких с морфологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата [11].

Результаты исследования. Основную группу из 101 наблюдения детей с синдромом обструкции верхних дыхательных путей, врождённым стридором составили дети с ларингомалацией (70,3%). Трахеомалация диагностирована в 9,9% наблюдений, ювенильный респираторный папиломатоз - в 5,9%. Кисты гортани (2,7%), врождённая рубцовая мембрана и подскладочный стеноз (2,97%), сосудистое кольцо (2,97%), отмечались реже. Подскладочная гемангиома (1,98%), трахеопищеводный свищ (1,98%), трахеопищеводная щель (0,99%) диагностированы в единичных случаях.

Эти данные позволяют считать, что бронхолегочные заболевания, протекающие с синдромом обструкции верхних дыхательных путей со стридорозным дыханием включают в себя различные [5,7,16] нозологические варианты патологии, преимущественно тканевые пороки развития гортани (дисхронии, дисплазии, гипоплазии). Необходимо подчеркнуть, что у этих детей отмечен высокий процент сочетанной патологии: поражения ЦНС (52,1%) дыхательные нарушения нижних дыхательных путей (47,6%), врождённые пороки развития другой локализации (20,0%). Это объясняется наличием единого этиопатогенетического механизма формирования основной и сочетанной патологии.

У 148 детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями, протекающими с синдромом бронхиальной обструкции нижних дыхательных путей, основную группу составили 73 больных (49,3%) с пороками развития лёгких с недостаточностью мышечно-эластического и хрящевого каркаса трахеи и бронхов [10], локальными пороками с нарушением роста и развития лёгких [1]. Приобретённые варианты хронических обструктивных заболеваний лёгких у детей отмечены нами в виде хронического постпневматического обструктивного бронхита (25,2%), в исходе бронхолегочной дисплазии (11,5%), хронического облитерирующего бронхиолита (6,1%), гастроэзофаго-рефлюксной болезни (0,7%). Приобретённые локальные формы бронхиальной обструкции (инородное тело, стенозы рубцового происхождения, опухоли) отмечены в 4,5% наблюдений. Наследственные заболевания лёгких, в том числе первичная цилиарная дискинезия, выявлены в 2,7% наблюдений [2,14].

Данные наблюдения позволяют заключить, что хронические обструктивные заболевания лёгких – это различные по этиологии и патогенезу варианты патологии, которые возникают в раннем возрасте у детей с перинатальными расстройствами на фоне различных пороков развития лёгкого, бронхиальной дисплазии, тканевых пороков лёгкого и являются патоморфологической основой для дальнейшего формирования хронической обструктивной болезни лёгких у взрослых пациентов [3, 5, 9, 10].

Наличие у этих детей отягощённого преморбидного фона, перинатальных расстройств, высокий процент сочетанной патологии со стороны ЦНС, сердца, других систем детского организма объясняется единым патогенетическим механизмом. Происходит формирование метаболического, импринтинга на основе дисбаланса и дефицита нутриентов, эссенциальных микроэлементов, энергодифицита иммунокомпетентных клеток крови, нарушения биогенеза активированных кислородных метаболитов, проявление фетального программирования и рождение больного ребенка [8].

Предупреждение развития метаболического импринтинга, коррекция дефицитных состояний, энерготропная терапия может явиться основой научно-обоснованной программы профилактики пороков развития, прежде всего тканевых пороков бронхолегочной системы. Коррекция энергетического и пластического обмена клеток ткани и крови должна быть направлена на улучшение доставки кислорода - конечного акцептора электронов дыхательной цепи, улучшение окислительных процессов в лёгких, обеспече-

ние их функции энергией макроэргических соединений, стабилизацию клеточных мембран, что, прежде всего, зависит от нормализации липидного обмена, перекисного окисления липидов.

Необходимость практического внедрения научно-обоснованной программы профилактики дизонтогенетических нарушений бронхолегочной системы у детей раннего возраста весьма актуальна, так как по мнению ВОЗ [12] через 30 лет хроническая патология легких выйдет на первое место среди причин смертности, опередив рак и сердечно – сосудистые заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцова Е.В., Овчинников Д.Ю. Диффузные нарушения роста и развития легких у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2015. Вып.15. С.25-37
2. Богород А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю. Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т. 64, №5. С.123-133.
3. Бронхолегочная дисплазия у детей: научно-практическая программа. М.: Оригинал-макет, 2012. 80 с.
4. Волков И.К. Хроническая обструктивная болезнь легких: взгляд педиатра // Лечащий врач. 2011. №8. С.78-85.
5. Детская пульмонология / под ред. Б.М. Блохина. М.: Геотар-Медиа, 2020. 958 с.
6. Евсеева Г.П., Холодок Г.Н., Морозова Н.В., Супрун Е.Н., Козлов В.К., Лазарь К.Н. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний у детей и подростков Хабаровского края // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.61. С.31-35.
7. Захарова М.Л. Оптимизация лечебно-диагностической тактики при врожденных пороках развития гортани у детей: автореф. дисс... д-ра мед. наук. СПб, 2018.
8. Каскин-Беттаг М. Формирование предрасположенности к развитию заболеваний на ранних этапах развития у детей // Практика педиатра. 2016. Т.5. С.18-24.
9. Карнаушкина М. А., Овсянников Д.Ю., Малевин Е.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: возможный исход бронхолегочной дисплазии // Доктор Ру. 2014. №2. С. 10-16.
10. Климанская Е.В. Хронические обструктивные заболевания легких //

Consilium Medikum. Электронный научно-рецензируемый журнал. URL : <https://con-med.ru> (дата обращения : 28.06.2016).

11. Козлов В.К. Здоровье детей и подростков на Дальнем Востоке. 2е издание. Хабаровск: ДВМГУ. 2020. 456 с.

12. Мизерницкий Ю.Л. Хронические заболевания легких у детей: эволюция, реалии, перспективы // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М.: Медпрактика-М. 2018. Вып. 18. С.9-12

13. Мизерницкий Ю.Л. Бронхообструктивный синдром при ОРВИ у детей раннего возраста: расставим точки над «i» // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2018. Вып. 18. С.108-119.

14. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л.. Орфанные заболевания легких у детей. М.: Медпрактика-М, 2015. 240 с.

15. Сорока Н.Д., Михайлова О.В., Смирнова Н.Н. Современное состояние проблемы хронических неспецифических заболеваний органов дыхания у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М.: Медпрактика-М, 2015. Вып.15. С. 24-25.

16. Савенкова С.А. Стридор у детей: этиология, диагностика, лечение // Вопросы практической педиатрии. 2021. Том 16, № 2. С. 92-98.

Н.Н. Дорофиев, канд. мед. наук

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

ПАТОЛОГИЯ СОСУДОВ ПУПОВИНЫ В РАЗВИТИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Введение. Врожденная инфекция является одной из важнейших медико-социальных проблем современного акушерства и перинатологии, что связано с высоким уровнем заболеваемости беременных и рожениц цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией, обуславливающей развитие внутриутробной и фетальной инфекции (1).

В исследованиях отмечена высокая серопривалентность ЦМВ среди женщин репродуктивного возраста, которая по разным данным колеблется от 78% до 90%. Ещё около 13-14% серопозитивных женщин во время бере-

менности подвержены вторичной инфекции, которая может представлять собой как активацию латентной инфекции (рецидив), так и реинфекцию новым штаммом вируса (2). Другим значимым фактором ЦМВ инфекции является развитие осложнений беременности, вызванных системным воспалением, что приводит к изменению состояния маточно-плацентарного комплекса, развитию функциональной и метаболической недостаточности, нарушению сосудистого сопротивления сосудов плаценты и пуповины (3, 4). Повреждение сосудов пуповины сопровождается риском внутриутробной и перинатальной заболеваемости.

В связи с этим, поиск молекулярных предикторов воспаления сосудов пуповины, в совокупности с морфологическими исследованиями, позволит раскрыть патогенез эндотелиальной дисфункции и определить ее роль в развитии акушерских и перинатальных осложнений при ЦМВ инфекции.

Цель исследования – определить закономерности нарушений структуры и функций венозных сосудов пуповины при обострении ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности.

Материалы и методы исследования. Проведено исследование по типу «случай-контроль» 69 женщин на сроке беременности 38-40 недель, из них 27 с обострением ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности и развившейся в последующем субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточности (основная группа) и 42 ЦМВ-серонегативных женщины на тех же сроках беременности (контрольная группа). Все исследуемые женщины были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела.

Материалом для исследования была периферическая кровь, кровь вены пуповины и пуповина. Проводили иммуноферментные, гистологические и гистохимические исследования. В крови вены пуповины определяли фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкин (IL)-1 β , IL-6, эндотелин-1 и нитрит анион (NO²⁻). Гистохимическими методами на парафиновых срезах выявляли NO-синтазу и глюкозаминогликаны. Гистологические исследования выполняли по общепринятому методу (окраска гематоксилином и эозином).

Статистический анализ результатов осуществлялся с использованием пакета программы IBM SPSS Statistics, v20 (США). Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения признаков оценивали по значениям Шапиро-Уилка. Статистический анализ проводили с помощью теста Стьюдента и Фишера при нормальном распределении признака или теста Манна-Уитни при парном сравнении, когда распределение не соответствовало закону нормального распределения. Количественные пока-

затели представлены как среднее (М) и среднеквадратичное отклонение (δ), качественные – в виде частот.

Результаты. Исследования показали, что в крови вены пуповины в основной группе новорожденных были повышены уровни провоспалительных цитокинов – TNF-α в 2,6 раза ($73,83 \pm 2,6$ пг/мл, $p < 0,001$), IL-1β – в 2,5 раза ($62,14 \pm 2,18$ пг/мл) и IL-6 – в 1,6 раза ($58,9 \pm 2,6$ пг/мл, $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой ($27,92 \pm 2,4$ пг/мл, $22,86 \pm 1,9$ пг/мл и $37,9 \pm 2,8$ пг/мл, соответственно), что указывало на интенсификацию системных воспалительных процессов, оказывающих повреждающее и пресорное действие на сосуды пуповины.

Доказательством явилось повышение показателей в крови вены пуповины эндотелина-1 (ЭТ-1) в 3,2 раза ($2,56 \pm 0,4$ пмоль/л) по сравнению с контрольной группой ($0,81 \pm 0,3$ пмоль/л; $p < 0,001$). Активация эндотелиновой системы в условиях дизадаптации механизмов компенсации сопровождалась снижением уровня NO²⁻ в крови вены пуповины в 1,5 раза ($18,7 \pm 1,2$ мкмоль/л) по сравнению с контрольной группой ($12,24 \pm 1,0$ мкмоль/л; $p < 0,001$). Наряду с этим, в сосудах вены пуповины отмечалась интенсивная гистохимическая реакция на NO-синтазу, продукты которой отчетливо выявлялись в цитоплазме эндотелиоцитов, что указывало на специфичность изоформ энзима и его функциональные свойства. В контрольной группе энзим распределялся диффузно и менее интенсивно. При расчете цитофотометрических показателей было выявлено повышение значений NO-синтазы в 2,3 раза ($37,30 \pm 2,23$ мкм²/пиксель) по сравнению с контрольной группой ($23,20 \pm 1,07$ мкм²/пиксель; $p < 0,001$).

Дальнейшие исследования микропрепаратов пуповины выявили интенсивную реакцию на кислые гликозаминогликаны, которые обнаруживались в субэндотелиальном слое и межмышечных прослойках соединительной ткани венозных сосудов, что указывало на изменение пространственной организации компонентов межклеточного матрикса в ответ на формируемое воспаление.

Из гистологических критериев воспаления обнаруживались зоны отека, разволокнения и дистрофические изменения в соединительной ткани коллагеновых и эластических волокон, а, в некоторых случаях, отмечалось появление признаков атрофии. Часто наблюдалось спадение просвета и истончение мышечной оболочки венозного сосуда. Отмечались участки инфильтрации лейкоцитами и лимфоцитами сосудистых оболочек вены. Нарушалась структура эндотелия и подэндотелиального слоя, о чем свидетельствовали

дистрофические, апоптотические, некробиотические и некротические изменения в эндотелиоцитах и их десквамация. Также выявлялись участки разрушения межклеточного матрикса, базальной мембраны сосудов, уменьшалось количество контактов между эндотелиальными клетками. Появлялись признаки адгезии и трансмиграции лейкоцитов к сосудистой стенке, что поддерживает воспаление и приводит к снижению прочности сосудистой стенки, затруднению венозного тока крови и развитию застойного полнокровия пуповинной вены. Такие изменения в сосудах вены пуповины могут являться причиной гемодинамических расстройств, повышающих риск церебральной ишемии головного мозга и внутрижелудочковых кровоизлияний, частота которых в основной группе новорожденных соответственно составила 77,7% и 22,2%.

Заключение. Обострение ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности повышает риск акушерских и перинатальных осложнений, вызванных воспалительными изменениями в сосудах вены пуповины вследствие цитокиновых и прессорных влияний эндотелиновой системы, что нарушает плодовую гемодинамику и приводит к развитию гипоксически-ишемических повреждений головного мозга новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mucosal CD8+ T cell responses induced by an MCMV based vaccine vector confer protection against influenza challenge / X. Zheng et al. // PLoS Pathog. 2019. Vol.15(9): e1008036. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008036.
2. Development and Assessment of a Prenatal Cytomegalovirus (CMV) Educational Survey: Implementation and Impact in a Metropolitan University-Based Clinic // M.R. Schaefer, J. Holttum, M. Olson, et al. // Int J Womens Health. 2020. Vol. 12. P. 1205-1214. DOI: 10.2147/IJWH.S276214.
3. Дорофиев Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Роль медиаторов воспаления в развитии эндотелиальной дисфункции сосудов пуповины при реактивации латентной цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности // Acta Biomedica Scientifica. 2021. Т. 6, №2. С. 92-97. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.10.
4. Гориков И.Н., Андриевская И.А. Влияние обострения цитомегаловирусной инфекции у женщин в третьем триместре беременности на маточно-плацентарный, плодово-плацентарный и плодовый кровоток // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. №75. С. 68-74. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-68-74.

И.Н. Гориков¹, д-р мед. наук, **В.И. Резник²**, канд. мед. наук,
Л.Г. Нахамчен¹, канд. мед. наук, **А.А. Сергеевич³**, канд. мед. наук
¹*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,*
г. Благовещенск

²*Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае, г. Хабаровск,*

³*Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток*

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ РЕСПИРАТОРНЫХ И ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ В РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

В формировании плацентарной недостаточности у беременных возрастает роль гриппа А (И.Н.Гориков и соавт., 2019), который нередко сочетается с микст-респираторными вирусными инфекциями (И.Н.Гориков, В.И.Резник, 2008), а также реактивации персистирующей моно- и микст-герпесвирусной инфекции (Н.П. Глинских и соавт., 2012). При этом вирусы и их ассоциации выступают в качестве триггера в нарушении маточного кровотока и функции плаценты (В.А.Капительный и соавт., 2015). Несмотря на важное значение возбудителей инфекции в нарушении иммуногормонального статуса и расстройствах гемодинамики, до настоящего времени не установлено значение моно-инфекций и ассоциаций вирусов респираторной и герпесвирусной групп в развитии симптомов плацентарной недостаточности у женщин с патологией ЛОР- органов и бронхолегочного аппарата.

Цель работы – оценить этиологическую роль респираторных и персистирующих инфекций в развитии плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре беременности.

Материалы и методы

В период с 2009 по 2016 годы проводилось исследование серологических и молекулярно-генетических маркеров гриппа, острых респираторных и TORCH-инфекций у 1982 женщин во втором триместре гестации, неосложненном и осложненном хронической ЛОР- и бронхолегочной патологией во внеэпидемический период по гриппу А и симптомами плацентарной недостаточности.

Критерии включения в настоящее исследование – женщины 18-35 летнего возраста с хроническим назофарингитом, ларингитом, бронхитом и

бронхиальной астмой; одноплодная беременность и беременность наступившая без использования вспомогательных репродуктивных технологий; отсутствие в анамнезе: среднетяжелой и тяжелых соматических, эндокринных и аутоиммунных заболеваний; гепатитов А, В и С; аномалий развития матки и истмико-цервикальной недостаточности; генетических причин плацентарной недостаточности; врожденной патологии и потери плода при предыдущей беременности; согласие на проведение исследований.

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 35 лет; многоплодная беременность и беременность после использования вспомогательных репродуктивных технологий; первичная ЦМВ и ВПГ-1,2 типа инфекция; гепатиты А, В и С; среднетяжелая и тяжелая соматическая, эндокринная, иммуноассоциированная и акушерская патология; генетические причины невынашивания; нарушение развития матки и истмико-цервикальная недостаточность; отсутствие согласия на проведение исследований.

Верификация гриппа и респираторных вирусных инфекций осуществлялась с помощью тест-систем ООО “Предприятие по производству диагностических препаратов НИИ гриппа” (г. Санкт-Петербург), а цитомегаловирусной, герпесвирусной, хламидийной, микоплазменной, уреоплазменной и кандидозной инфекций – посредством обнаружения в сыворотке крови специфических антител IgG и IgM с помощью реагентов ЗАО “Вектор-Бест” (Новосибирск). При выявлении возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, иммуноферментная оценка уровня базальной инфекционной контаминации *Chlamidia trachomatis* проводилась при следующих титрах антител: *Chlamidia trachomatis* – 1:20; *Chlamidia pneumoniae* – 1:10; *Candida albicans* - коэффициент позитивности более 1. Использовалась полимеразная цепная реакция, а также сертифицированные микроскопические и бактериологические методы исследования.

Результаты и их обсуждение

При использовании серологического анализа и полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выделения возбудителей инфекции у 1982 пациенток с беременностью, неосложненной плацентарной недостаточностью и плацентарной дисфункцией во втором триместре беременности, у 42 не выявлялись возбудители вирусных инфекций и заболеваний, передающихся половым путем, что позволило выделить их в группу сравнения. У 1940 больных хронической ЛОР-патологией во втором триместре гестации наблюдалось обострение моно- и микст-инфекции, инициирующих развитие плацентар-

ной недостаточности (основная группа).

Среди моно-инфекций обострение цитомегалии диагностировалось у 254 обследованных (13,1%), а герпесвирусной инфекции – у 292 (15,1%). Серологические и ПЦР- маркеры гриппа В обнаруживались у 25 (1,3%), парагриппа – у 56 (2,9%), аденовирусной инфекции – у 10 (0,5%) и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РС) – у 12 (0,6%). Развитие плацентарной дисфункции, обусловленной одним возбудителем, передающимся половым путем, диагностировалось у 186 (9,6%) пациенток с *Chlamidia trachomatis*, у 227 (11,7%) – с *Ureaplasma urealiticum/parvum*, у 52 – с *Mycoplasma hominis*, у 32 (1,6%) - с *Candida albicans*.

Сочетание цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) с парагриппом (ПГ- I и III типа) наблюдалось у 56 (2,9%), ЦМВ с ВПГ-1,2 типа – у 32 (1,6%), ЦМВ с гриппом В – у 15 (0,8%), ЦМВ с РС- вирусом – у 10 (0,5%), а ЦМВ с аденовирусом – у 8 (0,4%).

Микст-цитомегаловирусная инфекция в этиологии плацентарной недостаточности была представлена ассоциациями ДНК- вируса со следующими возбудителями заболеваний, передающимися половым путем: у 61 пациентки (3,1%) сочетанием ЦМВ и *Chlamidia trachomatis*; у 57 (2,9%) - ЦМВ и *Candida albicans*; у 27 (1,4%) - ЦМВ и *Mycoplasma hominis* и у 24 (1,2%) – ЦМВ и *Ureaplasma Urealiticum/parvum*.

Одновременно регистрировалась цитомегаловирусная инфекция, формирующая ассоциации с двумя другими возбудителями: у 92 (4,7%) сочетание ЦМВ с ВПГ-1,2 типа и *Chlamidia trachomatis*, у 51 (2,6%) – ЦМВ + ВПГ 1,2 типа + *Candida albicans*, у 51 (2,6%) – ЦМВ + ПГ - I-III типа, у 48 (2,5%) – ЦМВ + *Candida albicans* + *Ureaplasma Urealiticum/parvum*, у 10 (0,5%) – ЦМВ +грипп В, у 6 (0,3%) – ЦМВ + РС- вирус и у 5 (0,25%) – ЦМВ + аденовирус.

В этиологии плацентарной недостаточности во втором триместре беременности микст-герпесвирусная инфекция была представлена следующими диадами: у 52 (2,7%) женщин обнаруживалось сочетание ВПГ-1,2 типа и парагриппом, у 25 (1,3%) – ВПГ-1,2 типа и *Chlamidia trachomatis*, у 17 (0,9%) - ВПГ-1,2 типа и *Candida albicans*, у 15 (0,8%) - ВПГ-1,2 типа и *Mycoplasma hominis*, у 12 (0,6%) – ВПГ-1,2 типа и *Ureaplasma Urealiticum/parvum*, у 11 (0,5%) - ВПГ и грипп В, у 8 (0,4%) - ВПГ и РС- вируса и у 6 (0,3%) – ВПГ-1,2 типа и аденовируса.

При микст-герпесвирусной инфекции инфекционно-воспалительный процесс в женском организме при формировании плацентарной недостаточ-

ности был обусловлен взаимодействием трех возбудителей. Эти триады были представлены в 29 (1,49%) наблюдениях взаимодействием ВПГ и ПГ - I-III типа, в 20 (1%) - ВПГ-1,2 типа, *Candida albicans* и *Chlamidia trachomatis*, в 18 (0,93%) – ВПГ-1,2 типа, *Candida albicans* и *Mycoplasma hominis*, в 12 (0,62%) – ВПГ-1,2 типа и гриппа В, в 9 (0,46%) - ВПГ 1,2 типа и РС- вируса, а в 7 (0,36%) - ВПГ 1,2 типа и аденовируса.

Таким образом, во втором триместре гестации, осложненном хронической ЛОР- и бронхолегочной патологией, в этиологии плацентарной недостаточности редко встречается обострение моно-цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекций и возрастает доля реактивации микст-цитомегаловирусной и микст-герпесвирусной инфекций. Формирование ассоциаций ДНК-вирусов происходит в результате их взаимодействия с РНК- и ДНК- вирусами респираторной группы, а также с возбудителями TORCH-инфекций.

Выводы

1. Во внеэпидемический период по гриппу А в этиологии плацентарной недостаточности у женщин с заболеваниями ЛОР- органов и бронхолегочного аппарата во втором триместре беременности реактивация моно-цитомегаловирусной инфекции диагностируется в 13,1%, а обострение моно-герпесвирусной инфекции в 15,1% обследованных.

2. Выявление ассоциации острофазовых показателей цитомегаловирусной инфекции и герпесвирусной инфекции с парагриппом обусловлено максимальным распространением этого респираторного вируса во внеэпидемический период по гриппу А.

3. Во втором триместре беременности при плацентарной недостаточности, инициированной обострением микст- цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекциями, частое выявление локального кандидоза, может указывать на роль ДНК- вирусов в развитии дисбиоза или, напротив, на важное значение обсеменения *Candida albicans* в реактивации персистирующих в женском организме вирусов герпетической группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Способ прогнозирования плацентарной недостаточности во втором триместре гестации у женщин, перенесших грипп в первом триместре беременности: пат. №2679904 RU / Гориков И.Н., Сергеевич А.А., Баталова Т.А., Нахамчен Л.Г.; ФГАОУ ВО ДВФУ; опубл. 14.02.2019, бюл. №5.

2. Гориков И.Н., Резник В.И. Состояние здоровья новорожденных и

морфология плаценты при внутриутробной микст-вирусной респираторной инфекции // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2008. №12. С.48-52.

3. Глинских Н.П., Порываева А.П., Александрова Н.Н., Некрасова Т.С. Особенности течения беременности и исходы родов при урогенитальной герпетической инфекции // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2012. №21. С.66-70.

4. Каптильный В.А., Екимова Е.В., Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. Роль бактериальных агентов в структуре нарушений маточно-плацентарной перфузии // Гинекология. 2015. Т.17, №3. С.54-59.

5. Грипп: Руководство для врачей / под ред. акад. РАЕН, проф. Г.И.Карпухина. СПб.: Гиппократ, 2001. 360 с.

Л.Г. Нахамчен¹, канд. мед. наук, **И.Н. Гориков¹**, д-р мед. наук, **И.П. Зенина²**,
С.М. Жарикова², **В.И. Резник³**, канд. мед. наук, **С.Н. Гасанова⁴**, канд. биол.
наук, **Т.А. Баталова⁴**, д-р биол. наук, **А.В. Калашников⁵**

¹*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,*

²*Амурская областная клиническая больница, Благовещенск,*

³*Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае, Хабаровск,*

⁴*Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск*

⁵*Медицинский лечебно-диагностический центр «Диагност», Благовещенск*

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИКВОРНЫХ ПУТЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ СМЕШАННОЙ ФОРМЫ ВНЕ ОБСТРЕНИЯ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ

У новорожденных от женщин с осложненным течением беременности часто отмечаются нарушения функционального состояния центральной нервной системы [1]. Несмотря на выявление у беременных с хронической бронхолегочной патологией в стадии ремиссии персистирующих вирусных инфекций, определяющих повреждение жизненно важных органов плода, в том числе и головного мозга [2], в литературе отсутствуют сведения об изменении экоструктуры мозговых желудочков у новорожденных с антенна-

тальным анамнезом, отягощенным бронхиальной астмой легкой степени смешанной формы в стадии ремиссии у их матерей в период гестации.

Цель исследования – дать ультразвуковую характеристику ликворных путей головного мозга у новорожденных от матерей с бронхиальной астмой легкой степени смешанной формы вне обострения в период гестации.

Материалы и методы

Проводилось ультразвуковое исследование головного мозга и его ликворной системы у 16 доношенных новорожденных от матерей с бронхиальной астмой легкой степени смешанной формы в стадии ремиссии (основная группа). Контрольную группу (сравнения) составили 20 доношенных здоровых новорожденных от матерей, не имеющих осложнений в период беременности и удовлетворительном состоянии при рождении и в раннем неонатальном возрасте.

Ультразвуковое исследование головного мозга у пациентов осуществлялось на 3 день жизни с помощью аппарата “Mindray DC-7” (Китай). Обращалось внимание на следующие параметры органа: 1) ширину межполушарной щели; 2) размеры полости прозрачной перегородки; 3) ширину III желудочка; 4) изменение эхогенности перивентрикулярной зоны; 5) размеры передних рогов, тела, задних рогов и сосудистого сплетения справа и слева; 6) кисты и геморрагии в сосудистом сплетении, в области тела и каудоталамической вырезки головного мозга. При оценке размеров желудочков головного мозга у новорожденных использовались следующие нормативные показатели: ширина передних рогов – 2-4 мм, III желудочка – 2-4 мм, задних рогов – 12-13 мм. Вентрикуломегалия легкой степени эхографически подтверждалась увеличением передних рогов до 5-8 мм при неизменных размерах III желудочка. При умеренной вентрикуломегалии отмечалось расширение передних рогов до 9 мм, III желудочка – до 6 мм, а при выраженной – более вышеуказанных показателей [3].

Внутриутробное инфицирование у новорожденных диагностировалось посредством использования реакции торможения гемагглютинации, реакции связывания комплемента и иммуноферментного анализа, позволяющих выявить различия титров антител в парах “мать-дитя”. Выделение антигена возбудителя осуществлялось с помощью молекулярно-генетического анализа.

При проведении исследования учитывали рекомендации кодекса этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013г. и правила клинической практики в РФ, утвержденные приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года.

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 10.0, t-критерия Стьюдента и точного критерия Фишера. Различия были достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У новорожденных группы сравнения состояние здоровья на 1 минуте оценивалось по шкале Апгар $8,6 \pm 0,11$ баллов, на 5 минуте – $8,8 \pm 0,12$ баллов. Средняя масса детей при рождении равнялась $3490 \pm 33,48$ граммов. В пуповинной крови серологически и с помощью полимеразной цепной реакции не определялись маркеры внутриутробных вирусных инфекций. При нейросонографии размеры межполушарной щели составляли $1,6 \pm 0,05$ мм, полости прозрачной перегородки – $2,5 \pm 0,12$ мм, III желудочка – $1,8 \pm 0,11$ мм, ширины передних рогов справа – $1,7 \pm 0,11$ мм, размеров тела – $1,6 \pm 0,09$ мм, ширины задних рогов – $2,4 \pm 0,17$ мм и сосудистого сплетения – $5,6 \pm 0,21$ мм, а ширины передних рогов слева равнялась $1,8 \pm 0,11$ мм, тела – $1,6 \pm 0,08$ мм, ширины задних рогов – $2,4 \pm 0,17$ мм и сосудистого сплетения – $5,5 \pm 0,23$ мм. У обследованных новорожденных с неосложненным внутриутробным развитием признаки перивентрикулярной ишемии обнаруживались только у 15% обследованных. При этом не выявлялась вентрикуломегалия, а также кистоподобные структуры в паренхиме и сосудистом сплетении головного мозга.

В основной группе средняя масса детей при рождении не отличалась от таковой у новорожденных группы сравнения и равнялась $3346 \pm 87,81$ граммов ($p > 0,05$). У 1 ребенка масса составляла 4100 граммов, а у 2 – 2890 и 2620 граммов при задержке внутриутробного роста I и II степени. В 2 случаях в пуповинной крови у детей диагностировалась цитомегаловирусная инфекция, а в 3 – герпесвирусная инфекция. В раннем неонатальном возрасте у пациентов основной группы ширина передних желудочков, тела, задних желудочков и сосудистых сплетений не отличались от таковой у здоровых детей аналогичного срока гестации. В то же время отмечалось увеличение показателей межполушарной щели до $1,8 \pm 0,03$ мм ($p < 0,001$) и полости прозрачной перегородки – до $2,9 \pm 0,16$ мм ($p < 0,05$). Как известно, границами полости прозрачной перегородки спереди является колено мозолистого тела, сверху – ствол мозолистого тела, сзади – передние ножки и столбы свода мозга, снизу – передняя комиссура и клюв мозолистого тела, а латерально – листки прозрачной перегородки.

В патогенезе увеличения размеров полости прозрачной перегородки важная роль отводится избыточному поступлению ликвора через поры в результате повышения сосудисто-тканевой проницаемости на фоне более вы-

раженной гипоксии на 1 и 5 минутах жизни, эндотоксемии или проникновения через гематоплацентарный барьер возбудителей инфекции из материнского организма в фетальный церебральный кровоток при наличии очагов инфекции у беременных с хронической бронхолегочной патологией вне обострения [4]. В 3 случаях обнаруживались псевдокисты сосудистого сплетения головного мозга размерами 2,9 x 3,0 мм, а также кистозные структуры в зоне каудоталамической вырезки и тела – 3x3,4 мм.

Более часто при обследовании детей основной группы по сравнению с контролем выявляли ультразвуковой маркер перивентрикулярной ишемии – повышение эхогенности паренхимы (у 10, $p < 0,01$). Клинически у 8 новорожденных отмечалась церебральная ишемия I степени, которая проявлялась синдром двигательных нарушений и мышечной дистонии. Кожные покровы их были слегка цианотичные. Наблюдалось незначительное беспокойство, поверхностный сон и редко вздрагивание. В течение 2-3 дней у обследованных диагностировалось учащение дыхательных движений, снижение числа сердечных сокращений и мышечного тонуса. Безусловные рефлексы были живыми, в отдельных случаях снижены и быстро истощались. Периодически отмечалось оживление коленных рефлексов.

У 3 обследованных диагностировалась церебральная ишемия II степени с гипертензионно-гидроцефальным синдромом, а также с синдромами угнетения и вегето-висцеральных дисфункций. При осмотре детей наблюдалась синюшность их кожных покровов, а также цианоз носогубного треугольника, усиление которого отмечалось после кормления и при беспокойстве. В первые часы регистрировалось поверхностное дыхание, а также приглушенность тонов сердца. При гипертензионно-гидроцефальном синдроме регистрировались маркеры повышения внутричерепного давления (увеличение окружности головы, напряженность родничков и их пульсация), снижение двигательной активности и усиление гиперестезии, более высокий мышечный тонус и появление симптома Грефе.

К основным клиническим проявлениям синдрома угнетения относились: снижение мышечного тонуса, замедление двигательной активности, частичное угнетение безусловных рефлексов, которые вызывались с трудом, после повторной стимуляции и быстро истощались. Новорожденные вяло сосали и часто срыгивали. У ребенка наблюдались: вялость, адинамия, переходящие в периоды беспокойства с тремором рук и ног, обычно с подергиванием мимической мускулатуры; угнетение сухожильных рефлексов, с последующим их

усилением; клонусы стоп. Нарушение нейросонографической картины и более тяжелые церебральные симптомы могут быть связаны с антенатальной вирусной агрессией [2]. Таким образом, у новорожденных с анамнезом, отягощенным бронхиальной астмой вне обострения с легким течением и смешанной формой у их матерей в период гестации, возрастает риск повреждения структур головного мозга в результате гематогенного проникновения в фетоплацентарный кровоток возбудителей инфекции и эндотоксинов на фоне хронической плацентарной недостаточности.

Выводы. У новорожденных от матерей с бронхиальной астмой легкой степени смешанной формы в стадии ремиссии по сравнению со здоровыми новорожденными отмечается расширение межполушарной щели и полости прозрачной перегородки на фоне перинатальной ишемии и редкого формирования псевдокист в сосудистом сплетении, теле и в зоне каудоталамической вырезки. Вышеуказанные изменения объясняются прогрессирующей гипоксией, эндотоксемией и вирусной агрессией, приводящей к повреждению эндодимы и эндотелия боковых желудочков, к накоплению ликвора и кистообразованию в фетальном головном мозге.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гориков И.Н., Костромина Н.О., Резник В.И. Клиническая характеристика церебральной ишемии у новорожденных от матерей, перенесших различные острые респираторные инфекции в период беременности // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2010. №16. С.73-76.
2. Частота выявления маркеров респираторных и персистирующих инфекций у женщин во втором триместре беременности, отягощенной хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии / Л.Г. Нахамчен, И.Н. Гориков, А.Н. Одириев и др. // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. 2019. Вып. 72. С. 54-57.
3. Козлова Е.М., Ремизова Н.В., Халецкая О.В. Гидроцефалия у новорожденных с перинатальным повреждением головного мозга средней степени тяжести // Журнал неврологии и психиатрии. 2009. Т.109, №4. С.9-12.
4. Нахамчен Л.Г. Функция внешнего дыхания во время беременности у женщин, больных хроническим обструктивным бронхитом вирусно-бактериальной этиологии // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2010. №16. С.52-56.

Е.В. Кижникова¹, Г.П. Евсеева¹, д-р мед. наук, **Е.Б. Наговицына¹**, канд. мед. наук, **С.В. Ануреев¹, В.В. Полубарцева¹, Л.В. Потапова²**

¹ *Хабаровский филиал ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД, Хабаровск*

² *КГБУЗ ДКЦМР «Амурский»*

УРОВЕНЬ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА СИНТАЗ ОКСИДА АЗОТА

Введение. Хронические формы патологии легких и бронхов у детей являются актуальной проблемой педиатрии, их частота в последние годы нарастает, а клинические проявления характеризуются тяжестью течения и ранней инвалидизацией пациентов.

В патогенезе хронических неспецифических заболеваний легких у детей (ХНЗЛ) значимую роль играет оксид азота (NO), в синтезе которого участвуют ферменты NO-синтазы (NOS). При помощи оксида азота координируется и контролируется бронхиальный поток воздуха, а также общий и локальный кровоток в легких; оксид азота принимает участие в ответной реакции организма на действия чужеродных агентов. NO неинвазивный биомаркер для мониторингирования активности воспаления в дыхательных путях.

Способность NO выступать в качестве физиологического регулятора или же возможного токсического агента может быть обусловлена активностью изоформ синтазы оксида азота, которая различается при наличии тех или иных мутаций генов NOS. Среди таких мутаций интересны однонуклеотидные полиморфизмы гена NOS1-G84A и гена NOS3-C786T.

Целью работы является проанализировать частоту встречаемости полиморфных вариантов генов NO-синтаз (NOS1-G84A; NOS3-C786T) и оценить их влияние на уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) у детей с ХНЗЛ

Материал и методы исследования. В исследование были включены 91 детей с ХНЗЛ (бронхиальная астма, хронический бронхит, пороки развития легких), из них пневмофиброз отмечался у 38 детей с хроническим бронхитом, пороками развития легких, исход пневмонии. Группу контроля составили 37 здоровых детей. Средний возраст у детей исследуемой группы составил $11,1 \pm 0,39$ лет. Основная группа и группа контроля были сопоставимы по полу и возрасту. Содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе

(FeNO) проводили с помощью портативной тест-системы NObreath. Исследования полиморфных маркеров NOS3 C786T и NOS1 G84A проводили методом ПЦР.

Результаты исследования. Средний уровень FeNO у детей с ХНЗЛ составил $13,2 \pm 1,95$ ppb, что хотя и было в пределах нормы, тем не менее был в 2 раза выше, чем в группе контроля ($7,05 \pm 1,38$ ppb, $p < 0,05$), что может свидетельствовать об активности воспаления дыхательных путей. Различий в зависимости от наличия пневмофиброза у детей с ХНЗЛ в уровне FeNO в настоящем исследовании выявлено не было ($11,45 \pm 2,5$ ppb у детей с пневмофиброзом и $10,13 \pm 1,42$ ppb без пневмофиброза, $p = 0,64$).

Определено, что у больных с ХНЗЛ достоверно выше частота встречаемости А-аллеля ($\chi^2 = 9,35$, $p = 0,0022$) гена NOS1 84G/A, что 3,4 раза увеличивает шанс воспалительных процессов в легких (OR = 3,38, 95% CI: 1,50–7,59), на это указывает повышение уровня азота у этой группы детей ($16,07 \pm 2,05$ ppb). У детей с ХНЗЛ у носителей аллеля С NOS3 C786T уровень азота был в 2 раза выше ($13,13 \pm 2,22$ ppb), чем у детей контрольной группы ($6,77 \pm 1,01$ ppb, $p < 0,05$). При анализе распределения генетической информации полиморфизма NOS3 786C/T выявлены достоверные отличия в частоте встречаемости С-аллеля ($\chi^2 = 3,67$, $p = 0,05$) только у пациентов с БА, что указывает на взаимосвязь с данной патологией (OR=1,92, 95% CI: 0,981–3,76).

Выводы:

1. Уровень выдыхаемой фракции оксида азота у детей с ХНЗЛ в 2 раза выше, чем в группе здоровых детей ($p < 0,05$).
2. Уровень FeNO не отличался в группе ХНЗЛ с пневмофиброзом и без него.
3. Частота встречаемости А-аллеля полиморфизма NOS1 84G/A у больных с ХНЗЛ выше, чем у детей здоровой группы, что может быть ассоциировано с более высокой частотой развития воспалительных процессов в легких. Данный аллель связан с повышенным уровнем оксида азота.
4. Дети с БА носители Т-аллеля NOS3 C786T имеют уровень оксида азота в 2 раза выше, чем здоровые дети ($p < 0,05$), что указывает на взаимосвязь с данной патологией.

А.И. Марковская, канд. мед. наук, **Н.Л. Потапова**, д-р мед. наук,

А.В. Марковский, канд. мед. наук

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита

СИСТЕМНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ ХЕМОКИНОВ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ БРОНХИТАМИ

Введение. Патофизиологической основой клинических проявлений острых бронхитов является воспалительный процесс в слизистой оболочке бронхов, индуцируемый в большинстве случаев респираторными вирусами и реализуемый избыточной продукцией различных медиаторов, цитокинов, хемокинов [1, 3].

Хемокины представляют собой семейство небольших, высококонсервативных цитокинов, которые опосредуют различные биологические процессы, включая хемотаксис, кроветворение и ангиогенез, и которые функционируют путем взаимодействия с рецепторами, связанными с G-белком клеточной поверхности (G-Protein Coupled Receptors - GPCR). Существует несколько подсемейств хемокинов, определяемых положениями последовательно сохраняемых остатков цистеина: 1) CXС (альфа-хемокины); 2) CC (бета-хемокины); 3) C (гамма-хемокины); 4) CX3C (дельта-хемокины) [5].

По литературным данным вирусная инфекция эпителиальных клеток дыхательных путей инициирует воспалительный ответ через высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые совместно способствуют активации лейкоцитов в ходе инфекции и могут усиливать повреждение структур дыхательных путей [3].

Диагностическая значимость оценки уровней хемокинов у детей с респираторными заболеваниями в сопоставлении с клинической картиной в настоящее время активно обсуждается. Современной особенностью бронхитов у детей является склонность к затяжному течению, нередко развитие синдрома бронхиальной обструкции. Актуальным является дальнейшее изучение иммунопатогенеза острых бронхитов у детей для выявления маркеров течения заболевания.

Целью работы является оценить содержание некоторых альфа- и бета-хемокинов в сыворотке крови у детей с острыми бронхитами.

Материал и методы исследования. Работа выполнена на базе отделения пульмонологии ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» г. Читы, в период с 2017 по 2019 гг. Под наблюдением находилось 87 детей, полу-

чавших стационарное лечение в отделении пульмонологии, в возрасте от 1 года до 5 лет. Диагноз острого бронхита установлен в соответствии с критериями общепринятой Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009). Острый обструктивный бронхит (ООБ) диагностирован у 53 (60,9%) пациентов – 1 группа (28 (52,8%) – мальчиков; 25 (47,2%) – девочек), средний возраст $2,8 \pm 1,1$ лет. Диагноз острый простой бронхит (ОПБ) установлен у 34 (39,1%) детей – 2 группа (21 (61,8%) – мальчиков; 13 (38,2%) – девочек), средний возраст $2,7 \pm 1,1$ лет. На условиях добровольного информированного согласия родителей осуществлялся забор крови из кубитальной вены, в остром периоде заболевания (1-2 день госпитализации), для оценки уровней хемокинов (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CXCL1/GRO α , CXCL8/IL-8) в сыворотке крови методом проточной цитометрии с использованием сертифицированных наборов серии Multiplex – Human anti-Virus Response panel и Human Proinflammatory Chemokine Panel (BioLegend, США). Контролем служили образцы материала 13 практически здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу (средний возраст $3,4 \pm 0,9$ лет). Критерии включения: отсутствие вирусных и бактериальных инфекций в течение 1 и более месяцев, предшествующих исследованию; наличие добровольного информированного согласия. Критерии исключения: возраст старше 5 лет, клинические признаки ОРВИ, отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям, наличие сопутствующей аллергопатологии, подтвержденные хронические заболевания, наследственные или врожденные заболевания.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде медианы и 25-75 перцентилей. Для оценки различий между двумя группами применялся непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Цистеин-цистеин лиганд-хемокины включают полипептиды, объединенные названием «RANTES/SIS». К ним относятся RANTES (regulated on activation, normal T expressed and secreted), MIP-1 α , -1 β , -3 α , -3 β (макрофагальный белок воспаления), MCP-1-5 (макрофагальный хемотаксический протеин) [2].

Моноцитарный хемоаттрактивный белок-1 (MCP-1), основным источником которого являются моноциты/макрофаги, играет важную роль в регуляции процессов инфильтрации зоны воспаления моноцитами, Т-лимфоцитами и натуральными киллерами [2, 4]. В результате проведенного

исследования установлено, что уровень CCL2/MCP-1 в сыворотке крови у детей с острыми бронхитами в 13,7 раз выше, чем в контрольной группе (858,4 [474,8; 1856,2] и 62,8 [30,9; 84,4] пг/мл; $p<0,001$).

Хемотаксическим действием в отношении НК-клеток обладают макрофагальные воспалительные белки – MIP-1 α и MIP-1 β [2]. Нами обнаружено, что содержание данных белков значительно выше у детей исследуемой группы в сравнении с контролем: MIP-1 α – в 40 раз (183,5 [104,5; 556,1] и 4,6 [3,8; 10,4] пг/мл; $p<0,001$), MIP-1 β – в 8 раз (39,6 [25,2; 73,7] и 4,9 [2,8; 8,3] пг/мл; $p<0,001$) соответственно. При этом нами установлено, что в группе детей с ООБ содержание макрофагальных воспалительных белков – MIP-1 α и MIP-1 β в сыворотке крови в два раза ниже, чем у детей с ОПБ (159,9 [102,1; 373,2] и 335,1 [131,9; 926,5] пг/мл; 35,9 [24,6; 59,6] и 60,6 [28,6; 141,7] пг/мл, соответственно; $p<0,05$).

CCL5/RANTES секретируется главным образом макрофагами и привлекает в зону воспаления различные виды лейкоцитов, в том числе Т-клетки, макрофаги, эозинофилы и базофилы [2]. В ходе работы выявлено, что у больных острыми бронхитами сывороточная концентрация данного хемокина в 1,3 раз выше в сравнении с показателями здоровых детей (4325,7 [3796,4; 4481,3] и 3208,9 [1219,1; 3494,8] пг/мл; $p<0,001$).

Нами было показано, что в группе наблюдения по сравнению с контролем в сыворотке крови выявлены повышенные значения CXCL1/GRO- α – в 12 раз (115,8 [45,7; 201,9] и 9,6 [7,9; 12,7] пг/мл; $p<0,001$) и CXCL8/IL-8 – в 25,7 раз (1656,1 [639,2; 3127,9] и 64,5 [23,9; 200,5] пг/мл; $p<0,001$). Однако для детей с ООБ, характерна значительно более низкая концентрация IL-8 в остром периоде, в сравнении с ОПБ (1200,9 [606,1; 2466,3] и 2279,2 [783,4; 6094,4] пг/мл соответственно; $p<0,05$).

Таким образом, при анализе хемокинового статуса в зависимости от клинического варианта течения острого бронхита выявлены значимые различия между детьми с ООБ и ОПБ. Нами установлено, что в группе детей с ООБ содержание макрофагальных воспалительных белков – MIP-1 α и MIP-1 β в сыворотке крови было в два раза ниже, чем у детей с ОПБ ($p<0,05$). Отличительной особенностью детей с ООБ, также является значительно более низкая концентрация у них IL-8 в остром периоде, в сравнении с ОПБ. На основе полученных данных, исследование концентрации цитокинов в сыворотке крови может быть использовано в качестве маркеров функционирования иммунной системы при разных формах острого бронхита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратьева Т.В. Зайцев А.А. Биомаркеры воспаления при заболеваниях органов дыхания: клиническая практика и перспективы // Consilium Medicum. 2020. Т. 22, №3. С. 34-39.
2. Москалев А.В., Сбойчаков В.Б., Рудой А.С. Общая иммунология с основами клинической иммунологии: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 352 с. ISBN 978-5-9704-3382-9
3. Маркеры транзиторного и персистирующего фенотипов синдрома бронхиальной обструкции у детей / Н.Д. Савенкова, А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова, Д.В. Райский // Доктор.Ру. 2019. №5. С. 11-14.
4. Хаитов Р.М. Иммунология / научное редактирование А.Л. Ковальчук. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с.
5. Miller M.C., Mayo K.H. Chemokines from a Structural Perspective // International journal of molecular sciences. 2017. Vol. 18(10): 2088. doi: 10.3390/ijms18102088.

Л.Г. Нахамчен¹, канд. мед. наук, **И.Н. Гориков**, д-р мед. наук,
Н.А. Ишутина¹, д-р биол. наук, **И.А. Андриевская¹**, д-р биол. наук,
В.И. Резник³, канд. мед. наук, **И.П. Зенина²**, **С.М. Жарикова²**,
С.Н. Гасанова⁴, канд. биол. наук, **Т.А. Баталова⁴**, д-р биол. наук

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

²Амурская областная клиническая больница, Благовещенск,

³Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае, Хабаровск,

⁴Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ СМЕШАННОЙ ФОРМЫ В СТАДИИ РЕМИССИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Хроническая бронхолегочная патология у беременных характеризуется прогрессирующей гипоксией, эндотоксемией и нарушением гормонального профиля [1], приводящими к повышению нагрузки на ферментные системы фетальной печени. Гепатобилиарная система является одним из барьеров на пути патогенов, которые внутриутробно проникают в организм плода [2].

Аntenатальное негативное влияние хронической патологии органов дыхания у беременных на активность метаболических реакций в органе указывает на необходимость исследования его функционального состояния у потомства от матерей с бронхиальной астмой вне обострения в период гестации.

Цель исследования – оценить состояние гепатобилиарной системы у новорожденных от матерей с бронхиальной астмой легкой степени смешанной формы в стадии ремиссии в период беременности.

Материалы и методы

Осуществлялось ультразвуковое и биохимическое исследование гепатобилиарной системы у 56 доношенных новорожденных, с антенатальным анамнезом, неотягощенным и отягощенным бронхиальной астмой легкой степени смешанной формы вне обострения у их матерей в период беременности.

В первую группу (сравнения) вошли 30 новорожденных от матерей с беременностью, неосложненной респираторной и герпесвирусной инфекциями, инфекциями, передающимися половым путем, а также среднетяжелой соматической и акушерской патологией. Вторую группу составили 26 новорожденных от матерей с бронхиальной астмой легкой степени смешанной формы в стадии ремиссии заболевания.

Ультразвуковое исследование печени осуществлялось у детей на 3 день после рождения на аппарате “Mindray DC-7” (Китай) с определением её следующих показателей: 1) контуры органа; 2) чёткость контурирования диафрагмы; 3) эхоструктура (однородная, неоднородная); 4) эхогенность (слабая, средняя, выраженная); 5) подчеркнутость портальных трактов (есть, нет); 6) размеры (толщина правой доли и левой доли); 7) состояние внутрипеченочных протоков (расширенные, нет); 8) диаметр портальной вены. Эхоструктурные изменения желчевыводящей системы включали описание следующих структур: 1) четкость визуализации желчного пузыря; 2) форма органа; 3) содержимое (однородное, неоднородное); 4) размеры органа (длина, ширина и объём).

Оценка функционального состояния гепатобилиарной системы включала исследование в сыворотке пуповинной крови содержания общего белка (г/л), альбуминов (г/л), щелочной фосфатазы (ЩФ, МЕ/л) и лактатдегидрогеназы (МЕ/л). Проведение биохимического анализа осуществлялось с помощью фирменных наборов реагентов на анализаторе “Beckman Coulter, Inc” (США).

Внутриутробная вирусная инфекция у новорожденных диагностировалась посредством использования реакции торможения гемагглютинации,

связывания комплемента и иммуноферментного анализа, позволяющих регистрировать увеличение титра типоспецифических антител и выделение острофазовых маркеров в парах “мать-новорожденный”. С помощью молекулярно-генетического исследования выделяли геном возбудителя в пуповинной крови.

Клинико-лабораторное обследование новорожденных проводилось после получения согласия у их матерей и с соблюдением требований Хельсинской Всемирной медицинской ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” (2013) и правил клинической практики в Российской Федерации, утвержденных приказом Минздрава РФ от 19.06. 2003г. №266. При оценке достоверности различия значений сравниваемых параметров между разными выборками использовалась программа Statistica 10.0, непарный t-критерий Стьюдента и точный критерий Фишера ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

При определении специфических антител и антигенов внутриутробных инфекций крови из вены пуповины у новорожденных основной группы по сравнению с детьми из группы сравнения в 2 случаях обнаруживались антитела IgM к ЦМВ и IgM к ВПГ-1,2 типа, а также ДНК- возбудителей, указывающих на антенатальную вирусную агрессию. В основной группе в сыворотке пуповинной крови отмечалось снижение общего белка до $59,8 \pm 1,70$ г/л и альбуминов – до $35,8 \pm 0,57$ г/л ($p < 0,01$) на фоне роста уровня щелочной фосфатазы до $188,7 \pm 14,46$ МЕ/л и лактатдегидрогеназы – до $275,8 \pm 10,75$ МЕ/л (в группе сравнения $-65,6 \pm 1,17$ г/л, $p < 0,01$; $37,8 \pm 0,50$ г/л, $p < 0,01$; $137,8 \pm 10,12$ МЕ/л, $p < 0,01$; $232,7 \pm 11,08$ МЕ/л, $p < 0,01$, соответственно). Изменение показателей иллюстрирует внутриутробное повреждение ферментных систем, участвующих в регуляции синтеза белка, а также стимуляцию ферментов - маркеров холестаза и активации анаэробных процессов.

При ультразвуковом анализе у новорожденных второй группы по сравнению с детьми аналогичного возраста первой группы чаще диагностировались признаки дисфункции гепатобилиарной системы: усиление эхогенности паренхимы (15,4%), кровеносных сосудов и портальных трактов (11,5%), а также деформация желчного пузыря (в области тела, шейки и S-образная деформация желчного пузыря) (7,7%), отражающие повреждение эпителиальных и соединительнотканых структур печени при антенатально перенесенном воспалительном процессе, обусловленным вирусной агрессией, гипоксией и токсемией [2, 3].

Выводы

1. При серологическом и молекулярно-генетическом анализе пуповинной крови у новорожденных от матерей с бронхиальной астмой легкой степени смешанной формы вне обострения в период гестации в 7,7% случаев диагностировались признаки врожденной цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекции.

2. Новорожденные с антенатальным анамнезом, отягощенным бронхиальной астмой легкой степени смешанной формы вне обострения у их матерей в период беременности, в отличие от детей группы сравнения, характеризуются более низким уровнем в пуповинной крови общего белка и альбуминов, а также более высокой активностью щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы. Вышеуказанные биохимические показатели гепатобилиарной системы указывают на подавление синтеза белка, а также на развитие холестаза на фоне преобладания анаэробных процессов в организме ребенка.

3. При ультразвуковом исследовании печени у доношенных новорожденных от матерей с бронхиальной астмой легкой степени смешанной формы в стадии ремиссии во время гестации в сопоставлении с детьми аналогичного возраста, не имеющих осложнений в период внутриутробного развития, чаще встречаются диффузные изменения паренхимы, усиление эхогенности кровеносных сосудов и портальных трактов, а также деформация желчного пузыря. Эхоструктурные преобразования гепатобилиарной системы отражают внутриутробно перенесенный вирусинициированный инфекционно-воспалительный процесс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нахамчен Л.Г. Функция внешнего дыхания во время беременности у женщин, больных хроническим обструктивным бронхитом вирусно-бактериальной этиологии // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2010. №16. С.52-56.

2. Ультразвуковые критерии преждевременных родов на фоне внутриутробного инфицирования плода / Г.А. Пенжоян, Т.Б. Макухина, Н.В. Кривососова и др. // Журнал для непрерывного мед. образования врачей. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. Т.7, №2. С.42-50.

3. Состояние гепатобилиарной системы у новорожденных от матерей с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии и угрозой невынашивания / И.Н. Гориков, Л.Г. Нахамчен, А.Н. Одиреев и др. // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. 2019. Вып.72. С.58-61.

И.Н. Гориков, д-р мед. наук, **Л.Г. Нахамчен**¹, канд. мед. наук,
И.П. Зенина², **С.М. Жарикова**², **И.В. Балика**²,
С.Н. Гасанова³, канд. биол. наук, **Т.А. Баталова**³, д-р биол. наук
¹*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,*
²*Амурская областная клиническая больница, Благовещенск,*
³*Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск.*

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТЫМ БРОНХИТОМ В СТАДИИ РЕМИССИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Сердечно-сосудистая система у новорожденных играет важную роль в их постнатальной адаптации к неблагоприятным факторам внешней среды (Л.В.Козлова и соавт., 2017). Соматические заболевания у женщин в период гестации инициируют развитие кардиальной патологии у их детей в раннем неонатальном возрасте (А.А.Андреева и соавт., 2004,2011). Хронический простой бронхит в период ремиссии заболевания оказывает негативное влияние на фетоплацентарную систему, нарушая доставку кислорода и метаболитов к интенсивно работающим органам внутриутробного пациента (И.Н.Гориков, Л.Г.Нахамчен, 2009). Поэтому особую актуальность приобретает исследование функционального состояния миокарда у новорожденных, развивающихся на фоне хронической бронхолегочной патологии вне её обострения у беременных.

Цель работы – оценить нарушения функционального состояния сердца у новорожденных от матерей с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии в период беременности.

Материалы и методы

Проводили серологическое, молекулярно-генетическое исследование крови из вены пуповины, анализ электрокардиограмм и эхокардиограмм у 57 доношенных новорожденных от матерей, не имеющих осложнений в период гестации и с беременностью, осложненной хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии.

Первая группа (сравнения) была представлена 30 новорожденными, у которых в антенатальном анамнезе не обнаруживалась патология ЛОР-органов и бронхолегочного аппарата, респираторная, TORCH-инфекции, среднетяжелая соматическая и акушерская патология у их матерей в период ге-

станции. Во вторую группу вошли 27 новорожденных от матерей с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии во время беременности.

При функциональном исследовании сердца у доношенных новорожденных исключались дети от матерей с хроническими заболеваниями легких, печени, почек и сердца среднетяжелой и тяжелой степени, а также акушерскими осложнениями (преэклампсия, эклампсия), оказывающими негативное влияние на сократительную активность их миокарда и на морфофункциональное состояние их сердечно-сосудистой системы:

1) недоношенные новорожденные, доношенные новорожденные из двойни и дети от матерей с беременностью после использования вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО);

2) новорожденные от матерей с инфекционными заболеваниями (ВИЧ, сифилис, гепатит А, В и С, заболевания, передающиеся половым путем), со среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологией, а также с сахарным диабетом и аутоиммунными заболеваниями;

3) новорожденные от матерей с рубцом на матке, аномалиями её развития и с истмико-цервикальной недостаточностью;

4) крупные новорожденные (масса 4000 и более граммов);

5) аномалии развития у новорожденных;

6) гемолитическая болезнь новорожденных по АВО- и резус-фактору;

7) отсутствие согласия матерей на проведение исследования их потомства.

С целью исключения влияния вирусных заболеваний и инфекций, передаваемых половым путем, на миокард потомства у их матерей с хроническим простым бронхитом вне обострения, в сыворотке крови из локтевой вены и из вены пуповины определялись антитела к возбудителям гриппа и респираторных вирусных инфекций (тест-системы ООО “Предприятие по производству диагностических препаратов НИИ гриппа”, г. Санкт-Петербург), а также типоспецифические антитела IgG и IgM к цитомегаловирусной, герпесвирусной, хламидийной, микоплазменной и кандидозной инфекциям (ЗАО “Вектор-Бест”, Новосибирск).

У новорожденных от матерей с хроническим простым бронхитом вне обострения клинически оценивалась окраска кожных покровов, наличие одышки, приглушенности тонов сердца, изменение частоты сердечных сокращений, пастозность стоп и размеры печени.

Проведение электрокардиографии (ЭКГ) у детей осуществлялось на 3 день жизни с использованием стандартных отведений, а также дополнительных отведений от конечностей (V_1 - V_6) (скорость движения ленты -50

мм/с). ЭКГ выполнялось с помощью электрокардиографа “Nihon Kohder Corporation – ECG-1150” (Япония). При анализе электрокардиограммы акцентировалось внимание на следующие показатели: 1) синусовую тахикардию и брадикардию; 2) нарушение атриовентрикулярной проводимости; 3) синусовую аритмию; 4) экстрасистолию; 5) неполную блокаду правой и левой ножки пучка Гиса; 6) повышение нагрузки на правый и левый желудочки; 7) ишемию миокарда; 8) депрессию ST-сегмента; 9) калийдефицитные нарушения в миокарде; 10) степень выраженности метаболических нарушений в миокарде.

Оценка экоструктуры миокарда предсердий и желудочков, а также их клапанного аппарата осуществлялась с помощью эхокардиографического анализа (ЭХО) на аппарате “General Electric Logiq P 5 (Япония) с микроконвексным датчиком 8L -RS в М- В-режимах по общей, скрининговой методике.

В работе использовались рекомендации кодекса этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013г. и правила клинической практики в РФ, утвержденные приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года.

При статистической обработке материала применяли пакет программ Statistica 10.0, t-критерий Стьюдента и точный критерий Фишера. Различия были достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При серологическом исследовании и полимеразной цепной реакции крови из вены пуповины у новорожденных первой группы не выделялись признаки антенатальной вирусной агрессии. У детей первой группы при клиническом осмотре выявлялись слабо выраженные признаки повышения нагрузки на сердечно-сосудистую систему, обусловленные переходом от внутриутробной к постнатальной жизни. У 2 пациентов отмечалась бледность кожи, у 1 – мраморность кожных покровов, у 2 – пероральный цианоз, у 2 – приглушенность сердечных тонов, у 2 – тахикардия и у 3 – систолический шум. В исследуемой группе не обнаруживались брадикардия, одышка, пастозность стоп и изменение размеров печени. На электрокардиограммах у обследованных в 2 случаях идентифицировались тахикардия и в 1 – умеренные диффузные изменения в миокарде. Эхокардиографически не выявлялись дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, а также малые сердечные аномалии.

Анализ пуповинной крови во второй группе позволил выявить в 3 наблюдениях маркеры врожденных вирусных инфекций (цитомегалии и ви-

руса простого герпеса I типа).

Во второй группе у новорожденных возрастала частота бледности кожных покровов (9, $p < 0,05$), цианоза носогубного треугольника (10, $p < 0,01$) и приглушенность тонов сердца (8, $p < 0,05$). Мраморность кожи диагностировалась в 3 ($p > 0,05$), одышка – в 2, брадикардия – в 3 ($p > 0,05$), тахикардия – в 4 ($p > 0,05$), сердечные шумы – в 4 ($p > 0,05$), пастозность стоп – в 2 и рост размеров печени – в 1 случаях.

У 4 новорожденных второй группы обнаруживалось учащение сердцебиения, у 3 повышение нагрузки на правые отделы сердца, у 1 – замедление атриовентрикулярной проводимости, и у 7 – умеренные диффузные изменения в миокарде, у 2 детей диагностировалось открытое овальное окно и у 2 – малые сердечные аномалии в виде дополнительной трабекулы в полости левого желудочка. Эхографические и эхокардиографические данные указывают на возможность прямого вирусно-токсического поражения сердечно-сосудистой системы у потомства от матерей с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии во время гестации на фоне персистирующей в женском организме ДНК-вирусной инфекции.

Выводы

1. У трех новорожденных от матерей с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии во время гестации в пуповинной крови определяются признаки внутриутробного инфицирования вирусом цитомегалии и простого герпеса. Изменение вирусологического статуса у потомства, матери которых страдали хронической бронхолегочной вне обострения, объясняется существованием у них латентных очагов инфекции.

2. В раннем неонатальном возрасте у детей от матерей с хроническим бронхитом вне обострения в период беременности в сопоставлении с таковой группы сравнения, чаще клинически идентифицируется бледность кожных покровов, пероральный цианоз и приглушенность тонов сердца. Это указывает на повышение нагрузки на сердечно-сосудистую систему при переходе от плацентарного к внеплацентарному типу дыхания.

3. При функциональном исследовании новорожденных, у которых матери страдали хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии в период гестации, в отличие от детей группы сравнения, возрастает частота умеренных диффузных изменений в миокарде. Эхографически чаще обнаруживается тахикардия, повышение нагрузки на правые отделы сердца и редко встречается замедление атриовентрикулярной проводимости. При эхокардиографии в нескольких случаях выявляются открытое овальное окно и до-

полнительная трабекула в полости левого желудочка. Вышеуказанные изменения объясняются перенесенным в антенатальном онтогенезе воспалительным процессом, инициирующим негативное влияние на проводящую систему сердца и формирование его клапанного аппарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова Л.В., Иванов Д.О., Деревцов В.В., Прийма Н.Ф. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у младенцев, рожденных с разными типами внутриутробной задержки роста // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т.62, №2. С.30-38.
2. Андреева А.А., Тумасова Ж.Н., Додхоев Д.С. Особенности гемодинамики и активность сердечного фермента креатининкиназы у новорожденных с задержкой внутриутробного развития // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. Т.53, Вып. 3. С.18-22.
3. Андреева А.А., Якушенко Н.С., Опарина Т.И. Механизмы нарушений функции сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и отдаленные последствия // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т.60, Вып. 3. С.32-36.
4. Гориков И.Н., Нахамчен Л.Г. Состояние детоксикационной и гормональной систем в ранние сроки беременности у женщин с хроническим необструктивным и обструктивным бронхитом в стадии ремиссии // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. 2009. Вып. 33. С.24-26.

Н.Л. Потапова¹, д-р мед. наук, **А.И. Марковская¹**, канд. мед. наук
¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита

ВОЗМОЖНОСТИ РОС-АНАЛИЗА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Введение. Патогенез бронхиальной астмы (БА) характеризуется параллельным и последовательным вовлечением в процесс воспаления множества биомолекул. Одними из значимых факторов является проангиогенный фактор роста – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и прогормон – гидроксиколекальциферол (25(OH)Д). Известно, эндотелиальный фактор потенцирует рост эндотелия и новых сосудов, что усугубляет процесс об-

струкции за счет усиления отека слизистой и гиперсекреции слизи, а также участвует в ремоделировании бронхиальной стенки. Вместе с тем, изменения концентрации факторов роста не строго специфичны и сопутствуют различным патологическим процессам. Включение в процесс дестабилизации внеклеточного матрикса и активации процесса ремоделирования отмечено и у витамина Д. В научной литературе имеются публикации, свидетельствующие о значимой роли данных показателей в тяжелом течении бронхиальной астмы. В связи с этим, актуальной представляется оценка диагностической значимости эндотелиального фактора роста, а также витамина Д в патогенезе бронхиальной астмы.

Целью нашего исследования явилась оценка диагностической значимости и определение порогового уровня эндотелиального фактора роста и гидроксиколекальциферола у пациентов с тяжелым вариантом течения бронхиальной астмы.

Материалы и методы. Обследовано 72 пациента в возрасте от 2 до 16 лет с бронхиальной астмой (средний возраст $8,0 \pm 3,5$ лет). Критерии включения: верифицированный диагноз бронхиальной астмы, отсутствие заболеваний в состоянии декомпенсации, выполнение условий исследования. Исследование выполнено с соблюдением этических принципов Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., 2013 г. – поправки). Выполнение протокола исследования одобрено Локальным этическим комитетом при Читинской государственной медицинской академии (№64 от 23.06.2014 г.). Родители пациентов подписали добровольное информированное согласие. Статистическая обработка проведена с использованием ROC – анализа, позволяющего установить количественное значение фактора роста эндотелия сосудов и 25(ОН)Д при тяжелой астме.

Полученные результаты. Для оценки диагностической значимости исследуемых биомаркеров проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. Диагностическую значимость VEGF-A и 25(ОН)Д определяли посредством ROC –анализа: для каждого биомаркера строили ROC–кривую, определяли точку отсечения с максимальной специфичностью и чувствительностью, а также площадь под ROC–кривой.

Определением диагностической значимости VEGF-A из анализа графического представления ROC-кривой явился показатель чувствительности, равной 81,2% и специфичности – 61,9%. Площадь под ROC – кривой – AUC (Area Under Curve) VEGF-A составила 74,6%, что соответствует хорошему качеству регрессионной модели. Таблица координат ROC-кривой позволяет

более точно избрать сочетание чувствительности – 0,812 (68,8%) и специфичности – 0,619, определившие точку отсечения, ассоциировавшуюся с тяжелыми проявлениями астмы у детей – 59,20 пг/мл.

Полученная в результате решения регрессионного уравнения точка отсечения 59,20 пг/мл (уровень эндотелиального фактора роста сосудов) является пороговым диагностическим значением, свидетельствующем о высокой вероятности тяжелого течения бронхиальной астмы. Значение ниже 59,20 пг/мл свидетельствует о низком прогнозе формирования тяжелой бронхиальной астмы, выше 59,20 пг/мл ассоциируется с тяжелой БА.

Площадь под ROC – кривой холекальциферола составила 62,2%, что свидетельствует о ее более низкой информативной способности. Пороговым значением в данном случае является уровень холекальциферола, равный 50,4 нмоль/л (при специфичности модели 42,9% и чувствительности 84%). Тем не менее, опираясь на уже известные референсные значения 25(ОН)Д, мы можем видеть, что полученное значение соответствует границе выраженного дефицита и еще раз подтверждает качество данной модели.

Определенные в ходе регрессионного анализа диагностические пороговые значения ростовых факторов и гидроксивитамина Д в целом соответствуют полученными нами ранее значениям данных биомаркеров при тяжелом течении бронхиальной астмы.

Таким образом, метод ROC – анализа позволяет оценить информативность различных биохимических показателей и определить их потенциал в качестве биомаркеров заболеваний.

О.Б. Приходько, д-р мед. наук, **Е.Б. Романцова**, д-р мед. наук,
И.В. Кострова, канд. мед. наук, **Т.А. Лучникова**, канд. мед. наук
Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

СТРУКТУРА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОНТОГЕНЕЗЕ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В последние десятилетия во всем мире отмечается значительный рост аллергических заболеваний среди различных возрастных групп населения, в том числе, среди женщин репродуктивного возраста и детей. Первичная

профилактика аллергических заболеваний является актуальной междисциплинарной проблемой, в связи с чем представляет интерес изучение пациентов из группы риска развития аллергии и предотвращение у них аллергической сенсibilизации, начиная с внутриутробного периода [4, 7, 8]. К такой группе риска относятся дети, рожденные от матерей с аллергическими заболеваниями, в том числе, с бронхиальной астмой (БА) [2, 3, 5, 6]. Для разработки профилактических мероприятий необходимо знать эволюцию аллергических заболеваний у детей, рожденных от матерей с БА, то есть, катамнез раннего и позднего онтогенеза [1, 4, 9, 10]

Целью работы явилось исследование частоты и структуры аллергических заболеваний в у детей, рожденных от матерей с астмой. Изучена заболеваемость и факторы, ее определяющие у детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет, рожденных от матерей с БА. Использованы клиничко-анамнестические, функциональные данные обследуемых пациенток, статистические методы обработки полученных данных.

Материал и методы. Проведено наблюдение в катамнезе 247 детей, рожденных от матерей с БА. Из них 122 ребенка – в возрасте от 1 месяца до 1 года и 125 – в возрасте от 1 года до 14 лет. Группу сравнения (контроля) составили 70 детей этого же возраста, рожденных от матерей без бронхолегочной и аллергической патологии.

Результаты. При изучении медико-социальных факторов, влияющих на формирование здоровья детей I года жизни, отмечено, что у 28 (23%) из них был неполный состав семьи, тогда как в группе сравнения – у 14 детей (20%). В 26 семьях больных БА наблюдалось активное и пассивное курение (21,3%), в группе сравнения – в 27 семьях (20%), то есть, частота неблагоприятных медико-социальных факторов в семьях наблюдаемых групп была практически одинаковой.

Для оценки влияния на состояние здоровья детей I года жизни уровня контроля БА у матерей во время беременности из наблюдаемых в этом возрасте 122 детей были сформированы 2 группы. В I группу вошли 72 ребенка от матерей с неконтролируемым течением БА во время беременности, во II группу – 50 детей от матерей с частично или полностью контролируемым течением БА, III группу составили 70 детей от матерей без бронхолегочной патологии. 41 (33,6%) от матерей I и II групп родились путем операции кесарево сечение, 34 (27,9%) из них при рождении проводились реанимационные мероприятия. Из родильного дома с церебральной ишемией I-III степени тяжести выписано 55 детей I группы (76,4%) и 16 - II группы (32%), с

реализацией внутриутробной инфекции (в виде везикулопустулеза, конъюнктивита) – 22 детей I группы (30,6%) и – II группы (18%). Сочетание церебральной ишемии и внутриутробной инфекции наблюдалось у 19 детей I группы (26,4%) и 8 детей II группы (16,0%). В группе сравнения эти данные составили, соответственно, 13 (18,6%) и 14 (20%), без сочетанных состояний по данным заболеваниям. Здоровыми были 3 детей (4,2%) I группы и 7 детей (14%) II группы. На дальнейшее лечение в детскую больницу переведены 11 детей (15,3%) I группы и 4 детей (8%) II группы.

На протяжении первого года жизни, то есть в раннем онтогенезе, из синдромов перинатальной энцефалопатии чаще других регистрировались следующие: гипервозбудимость – у 12 (16,7%) детей I группы и 7 (14%) - II группы, гипертензионный синдром, соответственно, у 10 (13,9%) и у 1 (2%) ребенка, синдром двигательных нарушений – у 12 (16,7%) и у 6 (12%), вегето-висцеральных дисфункций – у 12 (16,7%) и у 4 (8%) детей. Постгипоксическая кардиопатия развилась у 6 (8,3%) детей I группы и у 2 (4%) - II группы. Задержка физического развития наблюдалась у 12 (16,7%) детей I группы и 4 (8%) II группы.

80 (65,6%) детей от матерей с БА в течение первого полугодия жизни находилось на естественном вскармливании, тогда как в группе сравнения – 52 (74,3%). В I-II группах выявлен высокий процент введения раннего прикорма – 43 детям (35,2%), в том числе, продуктов с высокими аллергенными свойствами – 18 (14,8%). На первом году жизни у большинства детей от матерей с БА имелись признаки атопического дерматита – у 67 (54,9%). Наиболее часто встречающейся формой аллергической патологии у детей был атопический дерматит, отмеченный у каждого второго ребенка от матерей с БА и у каждого четвертого ребенка группы сравнения – 16 (22,9%).

У 25 (20%) детей первых 3-х лет жизни выявили перенесенную респираторную патологию в первые 6 месяцев, у 62 детей (49,6%) - во втором полугодии, у 72 (57,6%) – на втором году жизни. У 44 детей (35,2%) на фоне ОРВИ появился бронхообструктивный синдром на первом году жизни, при этом наследственная отягощенность по аллергии в 2-х поколениях прослежена у 15 из них. 8 детям (6,4%) поставлен диагноз атопической БА в первые 3 года жизни. У наблюдаемых детей этого возраста выявлена тесная корреляционная связь между неконтролируемым течением БА матери в период гестации и частотой аллергических заболеваний (аллергический диатез, атопический дерматит, бронхиальная астма) у наблюдаемых детей ($r=0,7-0,86$). Из других заболеваний детей этого возраста следует отметить,

что 46 (36,8%) из них отнесены в группу часто болеющих, тогда как в группе сравнения – 7 детей (10%). Вегето-висцеральные нарушения на протяжении 3 лет наблюдались у 16 детей (12,8%), синдром минимальной мозговой дисфункции у 32 (25,6%), задержка развития речи у 9 (7,2%). В группе сравнения, соответственно: 0% – 7,1%– 3,2%.

Изучена заболеваемость в возрастном аспекте, в группе детей до 14 лет. У детей от матерей с БА, в сравнении с детьми от матерей без бронхолегочной патологии, чаще наблюдались обструктивные бронхиты, заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем ($p < 0,05$). У 42 (70%) из 60 детей 4-6 лет и у 30 (46,2%) из 65 детей 7-14 лет выявлены аллергические заболевания. Выявлены значимые различия в частоте аллергической заболеваемости – атопического дерматита (АД) в 2,5-3 раза, аллергического ринита (АР) – в 5 раз, относительно группы сравнения. Из 38 детей с БА заболевание дебютировало в раннем возрасте – у 7 (18,4%), в дошкольном возрасте – у 13 (34,2%), в младшем школьном – у 8 (21,1%), подростковом – у 10 (26,3%), то есть самая частая заболеваемость БА отмечена в возрасте 4-6 лет, пик которой пришелся на возраст $5,6 \pm 1,5$ лет.

Следует отметить смещение сроков манифестации БА на более ранний возраст, когда БА диагностирована у пациентов уже на I году жизни (6-9 месяцев). Имеются и гендерные различия: пик дебюта БА у мальчиков приходился на возраст 2-5 лет – «младенческая астма», у девочек – несколько позже – в 6-8 лет, «детская астма», в старшем возрасте – «подростковая астма», с преимущественной заболеваемостью девочек. Среди детей с «младенческой астмой» преобладали те, у которых в семье, кроме матери, и другие родственники страдали аллергией еще до рождения ребенка.

Сравнивая показатели аллергической патологии раннего и позднего онтогенеза, в раннем возрасте отметили преобладание атопического дерматита, в более позднем – респираторной аллергии – БА и аллергического ринита. В целом, среди наблюдаемых в катамнезе детей, рожденных от матерей с БА, различные аллергические заболевания выявлены у 148 (59,9%), из них: атопический дерматит – у 56 (37,8%), БА – у 39 (26,4%), аллергический ринит, поллиноз – у 46 (31,1%).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о необходимости первичной профилактики бронхиальной астмы, предусматривающей ограничение воздействия факторов риска ее развития в перинатальном периоде (обострение аллергических заболеваний, достижение контроля БА во время беременности, развитие гестоза, анемии беременных, хронической плацен-

тарной недостаточности), на первом году жизни (исключение риска реализации ВУИ в воспалительный процесс, развитие церебрального, обструктивного синдромов), профилактика пищевой, бытовой, эпидермальной, лекарственной аллергии, что снизит манифестацию ранней астмы и отсрочит влияние отрицательных воздействий на формирование болезни в более поздние возрастные периоды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Изменения плаценты у больных бронхиальной астмой в зависимости от уровня контроля заболевания / О.Б. Приходько и др. // Аллергология и иммунология. 2016. Т.17. №2. С. 134.
2. Влияние адаптационных возможностей беременных с бронхиальной астмой на здоровье потомства / Е.Б. Романцова и др. // Медицинская реабилитация в педиатрической практике: достижения, проблемы и перспективы: сборник трудов научно-практической конференции с международным участием / под ред. проф. Н.В. Саввиной. Якутск, 2013. С.349-358.
3. Лучникова Т.А. Перинатальные исходы у беременных с бронхиальной астмой в зависимости от уровня витамина D // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т.61, №4. С. 282-283.
4. Лучникова Т.А., Приходько О.Б. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у беременных в зависимости от уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе и содержания витамина D в организме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып. 62. С. 35-39.
5. Лучникова Т.А., Приходько О.Б. Особенности функции внешнего дыхания у беременных больных бронхиальной астмой с позиции контроля заболевания // Аллергология и иммунология. 2016. Т.17, №1. С.34.
6. Лучникова Т.А., Приходько О.Б. Влияние генетических маркеров эндотелиальной дисфункции на течение бронхиальной астмы во время беременности // Российский аллергологический журнал. 2017. Т.14, S1. С.78-80.
7. Лучникова Т.А., Приходько О.Б., Романцова Е.Б. Особенности состояния плода и здоровья новорожденных, родившихся от матерей с бронхиальной астмой и дефицитом витамина D // Дальневосточный медицинский журнал. 2018. №4. С.25-27.
8. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у курящих беременных / А.С. Зенкина и др. // Материалы VI Съезда пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. Благовещенск, 2015. С. 36-39.
9. Приходько О.Б. Нейровегетативная регуляция и состояние гемоди-

намики у беременных с бронхиальной астмой // Аллергология и иммунология. 2009. Т.10, №1. С. 84.

10. Хроническая никотиновая интоксикация у больных бронхиальной астмой во время беременности / О.Б. Приходько и др. // Амурский медицинский журнал. 2016. Т.1, №13.С.49-51.

А.А. Шевнина, аспирант, **О.Б. Приходько**, д-р мед. наук
Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

АНАЛИЗ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Введение. В настоящее время большое внимание уделяется разработке неинвазивных методов диагностики заболеваний легких. В частности, активно изучается состав выдыхаемого человеком воздуха и возможности применения его анализа для диагностики патологии органов дыхания. Это новый, относительно простой, неинвазивный метод не только диагностики, но и мониторинга течения заболеваний. Анализ выдыхаемого человеком воздуха позволяет проводить дифференциацию внутри группы симптом сходных заболеваний, например, таких как пневмония и инфильтративная форма туберкулеза легких.

Цель исследования: проведение сравнительного анализа выдыхаемого воздуха пациентов с пневмонией, туберкулезом легких и здоровых субъектов с применением оптико-акустической спектроскопии как одного из наиболее чувствительных методов газоанализа.

Материалы и методы. Анализ выдыхаемого воздуха проводился на внутрирезонаторном оптико-акустическом газоанализаторе ILPA-1 на основе CO₂-лазера (производство ЗАО «ЭльСиЭсФасилити Менеджмент», г. Новосибирск) [1, 4]. Данный прибор обладает хорошим временным разрешением, достаточной селективностью, позволяет наиболее точно регистрировать спектр поглощения газовых проб в диапазоне длин волн 9,2–10,8 мкм. И использует непосредственно выдыхаемый воздух, что не требует дополнительной подготовки.

Обследовано 50 человек, из них 20 - здоровых, 10 пациентов с туберкулезом легких и 20 - с внебольничной пневмонией (ВП), возраст которых был от 18 до 65 лет. Все они независимо от пола и возраста были разделены на три группы: здоровые лица, пациенты с туберкулезом легких (I группа) и ВП (II группа). В доступной литературе на сегодняшний день не представлено сведений о половых или возрастных особенностях выдыхаемого человеком воздуха.

Сбор проб выдыхаемого воздуха осуществлялся в утренние часы (08:00–09:00) натощак, после 3–5 кратного полоскания рта кипяченой водой или физиологическим раствором. Фактор курения исключался минимум за 6 часов до исследования. Пробы собирались в стерильную стеклянную пробирку объемом 10 мл с плотной стерильной ватно-марлевой пробкой. Пациент производил 1–2 спокойных выдоха в данную пробирку.

Сбор проб у всех пациентов производился в одинаковых условиях. Выдыхаемый человеком воздух – это сложная газовая смесь, выделение в которой отдельных газов и сопоставление их со специфическими маркерами той или иной болезни является достаточно сложной задачей [2, 3]. В этой ситуации важную роль приобретают обобщенные критерии, которые строятся на совокупности многих данных и чувствительны даже к небольшим изменениям состояния изучаемого объекта.

В проведенном исследовании для анализа полученных данных нами был выбран метод расчета интегральных оценок спектров поглощения выдыхаемого воздуха. Так же были проведены оценки клинических данных у 50 пациентов. Были выявлены основные симптомы: повышение температуры тела до 38°C у 15 человек (30%), кашель – у 40 человек (90%), одышка – у 25 человек (50%). Клиническая характеристика приведена в таблице 1.

Результаты. В 30% случаев первично установленный диагноз пневмонии не подтверждают при дальнейшем обследовании пациентов. У 20% пациентов туберкулез диагностировали в течение первых 2-3 недель заболевания. У 80% дифференциальная диагностика туберкулеза и пневмонии проводилась в течение 1-3 месяцев.

Основными причинами диагностических ошибок были: плохо собранный фтизиатрический анамнез; неправильная оценка и интерпретация клинических проявлений туберкулеза легких в современных условиях; некорректная трактовка рентгенологических изменений в легких; отсутствие рентгенологического контроля через 7–10 дней лечения пневмонии; отсут-

ствие или однократное исследование мазков мокроты на микобактерии туберкулеза; выполнение обзорной бронхоскопии без взятия биопсийного материала; тяжелые сопутствующие заболевания. Наиболее частыми были диагностические ошибки при казеозной пневмонии и инфильтративном туберкулезе легких.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп пациентов

Критерий	Пациенты I группы	Пациенты II группы
Выраженность интоксикационного синдрома (15 человек)	Выраженный	Выраженный
Температура тела (10 человек)	Выше 38°C	Выше 38°C
Сухой кашель с болевыми ощущениями (28 человек)	Присутствует	Присутствует
Кашель с мокротой (46 человек)	Присутствует, у части пациентов - кровохарканье	Присутствует
Бледность кожных покровов (10 человек)	Присутствует	Присутствует
Туберкулиновая проба	Всегда положительная	В большинстве случаев отрицательная (в единичных случаях была положительной что было основанием для неправильного диагноза)
Эффективность антибиотикотерапии	Отсутствует	Присутствует
Рентгенологическая картина	Инфильтративные тени неоднородны, присутствуют очаги отсева	Четкие локальные инфильтративные тени
Результаты бактериологического исследования	Микобактерии туберкулеза	Неспецифическая флора

Для каждого участника исследования на основе 15 сканов спектра выдыхаемого воздуха рассчитывались средние значения интегральных оценок 1 и 2 в двух используемых диапазонах соответственно. Выполненные расчеты показали, что значения интегральных оценок не подчиняются закону нормального распределения, поэтому проводился расчет медианы и квартилей (25 % и 75 % соответственно). Интегральные оценки спектров поглощения выдыхаемого воздуха здоровых людей отличаются от интегральных оценок больных различными бронхолегочными заболеваниями (в частности, ВП и туберкулез) как в первом, так и во втором используемых диапазонах. Сравнительный анализ представленных данных показал, что для диагностики внебольничной пневмонии и туберкулеза легких можно использовать как первый, так и второй диапазоны спектра. Для проведения дифференциального анализа между внебольничной пневмонией и туберкулезом

легких были рассчитаны пороговые значения интегральных оценок, проведена оценка чувствительности и специфичности метода. При выполнении расчетов был использован ROC-анализ, который проводился только по значению интегральных оценок 1.

Таким образом, если у пациента интегральных оценок 1 более 1,42, то с точностью 85%, у него можно подозревать наличие пневмонии. Тогда как если величина интегральных оценок 1 более 2,26, то в 95% у него будет диагностирован туберкулез легких. Пороговые значения интегральных оценок 1 с указанием чувствительности, специфичности и точности метода при сравнении здоровых лиц и пациентов с внебольничной пневмонией и туберкулезом легких [4].

Выводы. Определены различия спектров поглощения выдыхаемого воздуха между пациентами с ВП, туберкулезом легких и здоровыми лицами. На основании полученных данных вычислены пороговые значения интегральных оценок спектра поглощения выдыхаемого воздуха, позволяющие проводить скрининговую диагностику у обследуемых лиц. Составлена диагностическая модель, позволяющая проводить первичный скрининг с целью выявления ряда заболеваний бронхолегочной системы (в частности, пневмонии, туберкулеза).

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Б.Г., Кистенёв Ю.В., Некрасов Е.В., Никифорова О.Ю., Никотин Е.С., Никотина Г.С., Пономарёв Ю.Н., Уразова О.И., Филинчук О.В., Фокин В.А., Янова Г.В. Оценка проб выдыхаемого воздуха методом лазерной оптико-акустической спектроскопии у больных туберкулезом легких // Бюллетень сибирской медицины. 2012. №4. С. 116-120.
2. Алякринская М.Д., Комар С.И. Клиническое значение определения продуктов свободнорадикального окисления в конденсате выдыхаемого воздуха у больных внегоспитальной пневмонией // Известия Челябинского научного центра. 2007. Т 35, №1. С. 179-182.
3. Буланова А.А., Букреева Е.Б., Кистенев Ю.В. Анализ выдыхаемого воздуха как способ диагностики и мониторинга хронической обструктивной болезни легких // Современные проблемы науки и образования. 2014. №4; URL: <http://www.science-education.ru/118-14408>.
4. Внутривибраторный лазерный оптико-акустический сенсор ILPA-1. Паспорт. Техническое описание. Руководство по эксплуатации. Новосибирск: ЗАО «ЭльСиЭсФасилити Менеджмент».

УДК 612.017.11+611.77:577,3:599.323.45

С.В. Баранников, И.Ю. Саяпина, д-р биол. наук

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТР МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ НА ФОНЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЫ И ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БИОПОЛИМЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ

Введение. За последнее время возросло число термических повреждений, связанных с глубоким повреждением кожи, в частности возросло количество обморожений, типичных для районов Крайнего Севера [1]. Альтернативным способом замещения кожного дефекта при глубоких поражениях кожи являются искусственно созданные биологические раневые покрытия на основе биodeградируемых тканеинженерных продуктов (БТП). Данные тканеинженерные продукты хорошо себя зарекомендовали во время экспериментальных испытаний по лечению глубоких повреждений кожи после ожогов и буллезного эпидермолиза [6, 8].

На сегодняшний день имеется недостаточно исследований, посвященных оценке цитокинового спектра маркеров воспаления при использовании биополимерных конструкторов при холодовой травме [7]. В то же время изучение цитокинового профиля при холодовой травме важно, поскольку в этот период происходят значительные изменения в иммунной системе: нарушается фагоцитарная активность лейкоцитов, снижается содержание Т- и В-лимфоцитов, возрастает концентрация отдельных видов иммуноглобулинов, изменяется уровень белков острой фазы воспаления и активность системы комплемента [5]. Важным связующим звеном этих процессов являются цитокины, ввиду чего было решено провести сравнительную характеристику цитокинового профиля при использовании биополимерных конструкций и стандартной терапии холодовой травмы.

Целью работы было оценить цитокиновый спектр маркеров воспаления у лабораторных животных на фоне применения биополимерного конструктора на основе желатин-рибозового полимера и при использовании стандартной терапии на модели глубокого отморожения кожи III степени.

Материал и методы исследования. Исследование было проведено на 42 аутбредных крысах-самцах, содержащихся в стандартных условиях вивария Амурской ГМА. Средний вес крыс составил 176 ± 12 г.

В соответствии с целью настоящего исследования в структуре эксперимента было выделено три группы животных: интактная группа (И, n=6), контрольная группа (К, n=12), экспериментальная группа (Э, n=24). Животные контрольной и экспериментальной групп были разделены на подгруппы К1, К2, Э1а, Э1б, Э2а, Э2б согласно срокам выведения из эксперимента и методов терапии холодовой травмы (таблица 1). Животные контрольной и экспериментальной групп подвергались локальному контактному обморожению жидким азотом при температуре -196°C с экспозицией в 1 минуту.

Таблица 1.

Характеристика экспериментального материала

Индекс	Наименование группы, количество животных (n)	Описание группы
И	И, n=6	Животные содержались в стандартных условиях
К	К1, n=6	Животные выводились из эксперимента спустя 7 суток после обморожения.
	К2, n=6	Животные выводились из эксперимента спустя 14 суток после обморожения.
Э1	Э1а, n=6	Животным на 2-е сутки после обморожения проводили ПХО очага повреждения с нанесением мази левомеколь. Животные выводились из эксперимента на 7-е сутки после начала лечения.
	Э1б, n=6	Животным на 2-е сутки после обморожения проводили ПХО очага повреждения с нанесением мази левомеколь. Животные выводились из эксперимента на 14-е сутки после начала лечения.
Э2	Э2а, n=6	Животным на 2-е сутки после обморожения проводили ПХО очага повреждения с подшитием биополимерного конструкта. Животные выводились из эксперимента на 7-е сутки после начала лечения.
	Э2б, n=6	Животным на 2-е сутки после обморожения проводили ПХО очага повреждения с подшитием биополимерного конструкта. Животные выводились из эксперимента на 14-е сутки после начала лечения.

Примечание. ПХО – первичная хирургическая обработка, левомеколь – комбинированная мазь диоксометилтетрагидропиримидин+хлорамфеникол.

Всех животных выводили из эксперимента в утренние часы натошак после наркотизации диэтиловым эфиром путем торакотомии и анемизации забором крови из правого желудочка сердца. Все манипуляции выполнены в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и научных целях (Страсбург, 1986 г.); «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР № 775 от 12.08.1977 г.) и «Правилами лабора-

торной практики» (приказ МЗ РФ № 708н от 23.08.2010 г.). Гепаринизированная кровь центрифугировалась с выделением сыворотки, которая использовалась для серологического исследования.

Для оценки цитокинового спектра маркеров воспаления в сыворотке крови крыс определяли содержание цитокинов ИЛ-18, ИЛ-10, ИЛ-6 и ИЛ-8 методом гетерогенного твердофазного иммунного анализа (ELISA) с использованием соответствующих наборов реагентов (АО «Вектор-Бест», Новосибирск). Измерение оптической плотности осуществляли на фотометре Antos 2020 (Biochrom LTD, Великобритания). Изготовление биополимерного конструктора осуществлялось согласно запатентованной методике [4]. Морфологическую оценку архитектоники биополимерного конструктора проводили на сканирующем электронном микроскопе (Hitachi S-3400N, Япония), пробоподготовка осуществлялась по стандартной методике [3]. Термостабильность и ферментативную устойчивость конструкторов оценивали по методике [9]. Контроль стерильности биополимерных конструкторов осуществляли путем прямого посева на агар Сабуро (НИЦФ, Санкт-Петербург) и тиогликолевую среду (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск) согласно методическим рекомендациям [2].

Полученные данные обрабатывали с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Гипотезу нормальности распределения значений в выборках проверяли при помощи теста Колмогорова-Смирнова, после чего выборки сравнивались с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента для несвязанных выборок.

Результаты исследования. При сравнении цитокинового спектра в контрольных и экспериментальных группах (табл. 2) было зарегистрировано статистически значимое увеличение показателей ИЛ-18, ИЛ-10, ИЛ-6 ($p < 0,01$) по сравнению с интактной группой, за исключением показателей ИЛ-8 в группах К2, Э1а и Э1б ($p > 0,05$). В ходе оценки уровня ИЛ-18 между экспериментальными и контрольными группами на 7 и 14 сутки статистически значимых различий показателей выявлено не было ($p > 0,05$). В то же время сравнение содержания ИЛ-18 между Э2а и Э2б показало статистически значимое преобладание ИЛ-18 в 1,11 раз в группе Э2б ($p < 0,05$).

Сопоставление значений противовоспалительного цитокина ИЛ-10 между Э1а и Э2а показало статистически значимое преобладание цитокина в Э2а в 1,09 раз ($p < 0,05$), между Э1б и Э2б – преобладание ИЛ-10 в группе Э2б в 1,19 раз ($p < 0,01$). Также сопоставление показателей ИЛ-10 между Э2а

и Э2б выявило статистически значимое повышение в 1,14 раз ($p<0,01$) в группе Э2б. При сравнении ИЛ-10 групп Э1а и Э1б выявлено увеличение уровня ИЛ-10 в группе Э1б, но оно статистически незначимо ($p>0,05$).

Сопоставление значений ИЛ-6 между Э1б и Э2б показало статистически значимое уменьшение содержания провоспалительного цитокина в группе Э2б ($p<0,01$).

Таблица 2.

Уровни цитокинов в сыворотке крови крыс ($M\pm m$)

№ п/п	Наименование группы, количество образцов в группе (n)	ИЛ-18	ИЛ-10	ИЛ-6	ИЛ-8
1	И (n=6)	18,75±2,06	3,39±0,48	0,20±0,03	3,26±0,36
2	К1 (n=6)	47,87±2,80 P2-1<0,01	4,80±0,27 P2-1<0,01	1,06±0,11 P2-1<0,01	6,18±2,94 P2-1<0,01
3	К2 (n=6)	46,77±3,49 P3-1<0,01 P3-2>0,05	5,27±0,19 P3-1<0,01 P3-2<0,01	1,25±0,10 P3-1<0,01 P3-2<0,01	3,26±0,36 P3-1>0,05 P3-2<0,01
4	Э1а (n=6)	49,45±2,78 P4-1<0,01 P4-2>0,05	4,84±0,24 P4-1<0,01 P4-2>0,05	0,81±0,07 P4-1<0,01 P4-2<0,01	3,76±0,88 P4-1>0,05 P4-2<0,05
5	Э2а (n=6)	46,82±3,48 P5-1<0,01 P5-2>0,05 P5-4>0,05	5,28±0,26 P5-1<0,01 P5-2<0,01 P5-4<0,05	0,70±0,11 P5-1<0,01 P5-2<0,01 P5-4>0,05	2,48±0,63 P5-1<0,05 P5-2<0,01 P5-4<0,05
6	Э1б (n=6)	44,51±3,19 P6-1<0,01 P6-3>0,05 P6-4>0,05	5,07±0,43 P6-1<0,01 P6-3>0,05 P6-4>0,05	0,54±0,09 P6-1<0,01 P6-3<0,01 P6-4<0,01	3,11±0,61 P6-1>0,05 P6-3>0,05 P6-4>0,05
7	Э2б (n=6)	42,05±5,87 P7-1<0,01 P7-3>0,05 P7-5>0,05 P7-6<0,05	6,01±0,25 P7-1<0,01 P7-3<0,01 P7-5<0,01 P7-6<0,01	0,10±0,05 P7-1<0,01 P7-3<0,01 P7-5<0,01 P7-6<0,01	2,70±0,26 P7-1<0,01 P7-3<0,01 P7-5>0,05 P7-6>0,05

По результатам сравнения значений ИЛ-8 между группами Э2а и К1, Э2б и К2, было выявлено статистически значимое уменьшение уровня ИЛ-8 в группе Э2а в 2,5 раза и в группе Э2б в 1,21 раза ($p<0,01$). Сопоставление значений провоспалительного цитокина между группами Э1а и Э2а показало статистически значимое уменьшение содержания ИЛ-8 в 1,5 раза в группе Э2а ($p<0,01$). При оценке термостабильности и ферментативной устойчивости скаффолдов время полного распада бесклеточных скаффолдов в дистиллированной воде составило 216 ± 2 часа, в растворе 0,25% трипсина – 124 ± 16 минут. Оценка морфологии скаффолдов показала высокопористую архитектуру скаффолдов со средним размером пор $78,4\pm 10,2$ мкм. Результаты оценки скаффолдов на стерильность показали отсутствие контаминации по-

лученных скаффолдов на всех сроках исследования. Оценка морфологии скаффолдов показала высокопористую архитектуру скаффолдов со средним размером пор $78,4 \pm 10,2$ мкм. Результаты исследований показали соответствие приготовленных скаффолдов требованиям, необходимым для заселения скаффолдов культурой фибробластов и создания БТП [9].

Заключение. Оценка цитокинового спектра воспалительных маркеров в проведенном исследовании показала рост провоспалительных интерлейкинов на 1 и 7 сутки после обморожения III степени. Статистически значимое увеличение уровня противовоспалительного ИЛ-10 и снижение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18 в группе с биополимерным конструктом спустя 14 суток после обморожения по сравнению с уровнем данных цитокинов в группе без подшита биополимерного конструкта показывает эффективность использования биополимерного конструкта в качестве терапевтического метода при лечении обморожений у лабораторных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Золотокрылин А.Н., Виноградова В.В., Глезер О.Б. Природно-климатические условия и социально-географическое пространство России // М.: Институт географии РАН, 2018. 154 с.: ил. ISBN 978-5-89658-050-8. doi: 10.15356/ncsgsrus
2. Методические рекомендации «Порядок проведения испытания биологических лекарственных препаратов на стерильность» / составитель З.Е. Бердникова; Научный центр экспертизы средств медицинского применения. Москва, 2022. 48 с.
3. Морозова К.Н. Электронная микроскопия в цитологических исследованиях: методическое пособие. Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т., 2013. 85 с.
4. Способ улучшения физических свойств и повышения пористости желатина путем модификации его рибозой и хлоридом натрия: пат. 2767252 Рос. Федерация; заявл. 20.02.21; опубл. 17.03.22, Бюл. № 8. 1 с.
5. Содержание цитокинов в крови больных при местной холодовой травме / К.Г. Шаповалов и др. // Медицинская иммунология. 2008. Т.10, №1. С.89-92.
6. Atiyeh B.S. Management of acute and chronic open wounds: the importance of moist environment in optimal wound healing // Current pharmaceutical biotechnology. 2002. Vol. 3, iss. 3. P.179-195. doi: 10.2174/1389201023378283

7. Improved methods to produce tissue-engineered skin substitutes suitable for the permanent closure of full-thickness skin injuries / D. Larouche et al. // Bio-research Open Access. 2016. Vol. 5, iss. 1. P. 320-329. doi: 10.1089/biores.2016.0036
8. Shevchenko R.V., James S.L., James S.E. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction // Journal of the Royal Society, Interface. 2010. Vol. 7, iss. 43. P. 229-258. doi: 10.1098/rsif.2009.0403
9. Lee S.B., Kim Y.H., Chong M.S., Hong S.H., Lee Y.M. Study of gelatin-containing artificial skin V: fabrication of gelatin scaffolds using a salt-leaching method // Biomaterials. 2005. Vol. 26, iss. 14. P. 1961-1968. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.06.032.

В.П. Колосов, д-р мед. наук, акад. РАН, **Л.Г. Манаков**, д-р мед. наук,

Е.В. Полянская, канд. экон. наук

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

ВКЛАД ПАНДЕМИИ COVID-19 В ЭПИДЕМИОЛОГИЮ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ НА ТЕРРИТОРИИ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

Болезни органов дыхания (БОД) по своим социальным, медицинским и экономическим последствиям представляют серьезную проблему здравоохранения для большинства стран мира [1]. В 2020 г. мировое сообщество столкнулось с глобальной проблемой – новой инфекцией, которой ВОЗ присвоила официальное название - COVID-19, а в марте 2020 года объявила пандемией [2]. Пандемия вирусной инфекции затронула все сферы общественной жизни большинства государств, воздействуя по трем основным направлениям: непосредственно на здоровье населения, на систему здравоохранения и вызывая системные социально-экономические негативные последствия [3]. При этом пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на системы здравоохранения, что не могло не отразиться на показателях регистрируемой заболеваемости и смертности населения, в том числе, болезней органов дыхания [4,5,6].

В этой связи, проведен статистический анализ заболеваемости болезнями органов дыхания и смертности от данных причин населения, проживающего на территории Амурской области за 2017-2021 годы. Для организации исследования использованы методы структурного и сравнительного анализа, статистические и информационно-аналитические методы, базы данных Министерства здравоохранения РФ и Федеральной службы государственной статистики.

Анализ свидетельствует (рис.1), что уровень первичной заболеваемости болезнями органов дыхания населения Амурской области за период с 2017 по 2021 годы увеличился на 14,4%. При этом основной рост показателей заболеваемости зарегистрирован в 2021 году (13,0%). Более того, в первый год пандемии COVID-19 (2020 г.) уровень заболеваемости БОД даже сократился, пусть и на незначительную величину (0,9%).

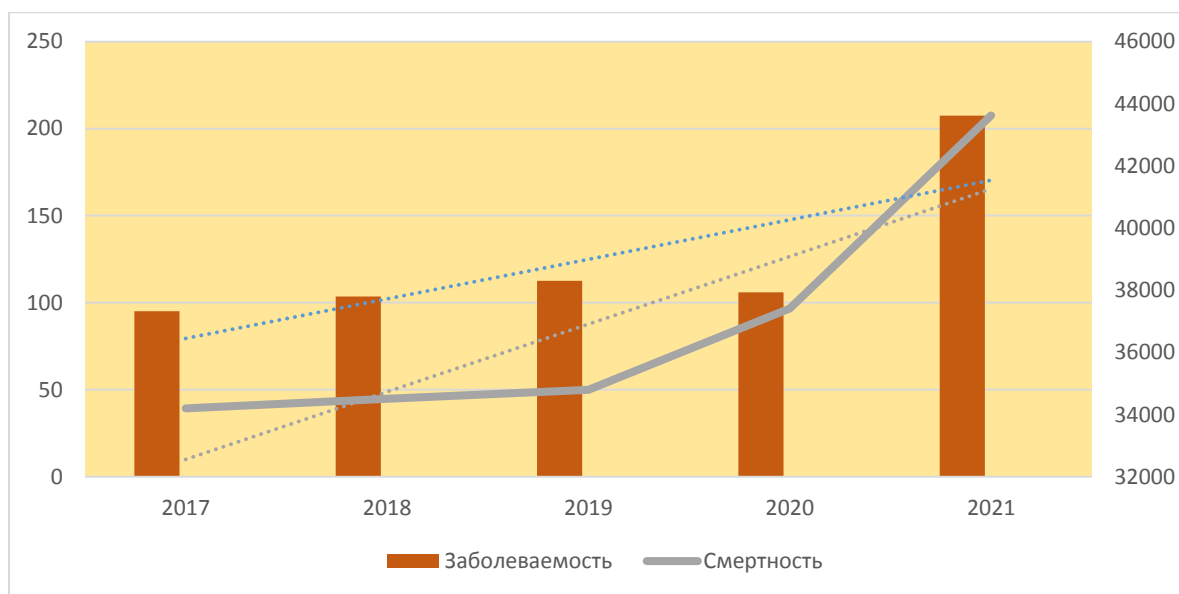


Рис.1. Динамика показателей первичной заболеваемости болезнями органов дыхания и смертности от данных причин населения Амурской области (на 100 000 населения)

В то же время за период с 2017 по 2021 годы уровень смертности населения по причине болезней органов дыхания на территории области возрос в 5,3 раза. При этом наиболее интенсивный рост смертности наблюдался в 2020 и 2021 годах, обусловленный пандемией COVID-19, то есть на 48,4% и в 2,1 раза, соответственно. Следовательно, уровень летальности больных болезнями органов дыхания в эти годы составлял 0,25% и 0,47%.

В первый год пандемии новой вирусной инфекции (2020 г.) на территории Амурской области было зарегистрировано 24818 случаев заболевания

COVID-19 (3141,3 на 100 000 населения), а во второй (2021 г.) – 56112 случаев заболевания (72220,0 на 100 000 населения, то есть в 2,3 раза больше (рис.2). При этом, если в первый год пандемии от инфекции на территории области умерли 663 человека, то во второй – в 2,9 раза больше (1883 человека). В этом случае показатели летальности при COVID-19 составили соответственно 2,67% и 3,35%, то есть значительно выше (почти в 10 раз), чем при БОД.

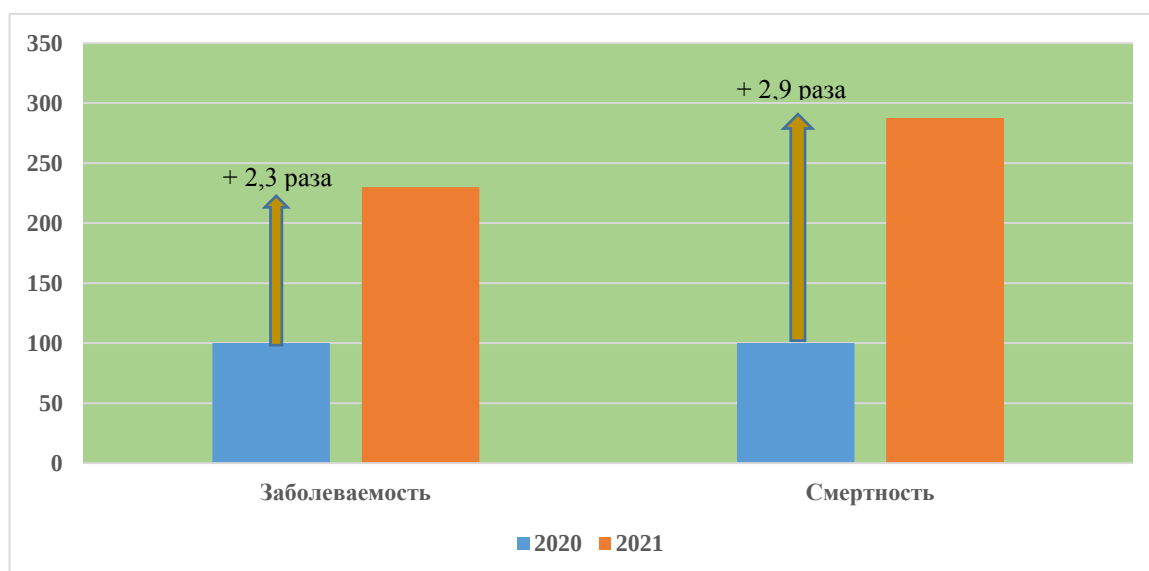


Рис.2. Динамика заболеваемости и смертности населения Амурской области по причине COVID-19 (в единицах наглядности)

Таким образом, пандемия новой вирусной инфекции вносит значительный вклад в динамику болезней органов дыхания, существенно изменяя уровень заболеваемости и смертности населения в субъектах Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014; 9:963-974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Минакир П.А. Экономика пандемии: российский путь // Пространственная экономика. 2020. Т. 16. № 2. С. 7-18.

4. Стародубов В.И. Влияние коронавируса COVID-19 на ситуацию в Российском здравоохранении / В.И. Стародубов и др. // Менеджер здравоохранения. 2020, №4. С. 58-71

5. Колосов В.П., Л.Г. Манаков Л.Г., Ю.М. Перельман Ю.М., Е.В. Полянская Е.В. Динамика заболеваемости населения болезнями органов дыхания в пандемический по COVID-19 период на территории Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. №81. С. 8-18

6. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В., Перельман Ю.М. Влияние пандемии COVID-19 на динамику смертности населения на территории Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. №82. С. 8-20

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Dong Chenchen, 160
Shi Hanbing, 163
Zhiping Liu, 164
Абдуллина А.А., 29
Абулдинова О.А., 38
Андриевская И.А., 197
Антонюк М.В., 101, 110
Ануреев С.В., 192
Бакина А.А., 18
Балика И.В., 201
Баранников С.В., 216
Баталова Т.А., 187, 197, 201
Блинников Н.А., 75
Бородин Е.А., 47, 63
Бородин П.Е., 58
Бочарова Н.В., 81
Веремчук Л.В., 86
Виткина Т.И., 86, 90, 94, 97
Гандуров С.Г., 175
Гасанова С.Н., 187, 197, 201
Гассан Д.А., 43
Гориков И.Н., 169, 183, 187, 197, 201
Горчакова Я.Г., 43
Гулевич М.П., 26
Долгих Т.А., 114
Дорофиев Н.Н., 179
Доршакова Н.В., 144
Евсеева Г.П., 192
Жарикова С.М., 187, 197, 201
Заболотских Т.В., 47, 53, 63
Зенина И.П., 187, 197, 201
Зотова А.В., 114
Игнатьева Е.А., 77, 118, 123, 132, 137, 140
Ильин А.В., 77, 123, 132, 137, 140
Ишутина Н.А., 197
Калашников А.В., 187
Карапетян Т.А., 144
Кижникова Е.В., 192
Кнышова В.В., 101, 105
Коваленко И.С., 81
Козлов В.К., 175
Колосов В.П., 221
Кондратьева Е.В., 97
Кострова И.В., 207
Котова О.О., 43
Кулик Е.Г., 148
Кучер А.В., 152
Лебедько О.А., 175
Леншин А.В., 77, 123, 132, 137, 140
Лобова Т.Г., 90
Лоевец М.А., 29
Лоскутова Н.В., 23
Лучникова Т.А., 207
Магаляс Е.В., 23, 26, 29
Манакон Л.Г., 221
Марковская А.И., 194, 205
Марковский А.В., 194
Марунит Н.А., 114
Меньшикова И.Г., 23, 26, 29
Минеева Е.Е., 101, 105, 110
Моисеева А.В., 63
Муртузалиев М.М., 155
Нагиева Л.А., 58
Наговицына Е.Б., 192
Нарышкина С.В., 68, 148
Наумов Д.Е., 9, 11, 14, 43
Нахамчен Л.Г., 34, 183, 187, 197, 201
Никифорова Н.А., 144
Новгородцева Т.П., 105, 110
Окразе Е.Р., 29
Онищенко Э.А., 132
Орлова Т.С., 26
Павленко В.И., 18, 148
Перельман Н.Л., 72
Перельман Ю.М., 9, 11, 14, 77
Петренко М.А., 53
Пирогов А.Б., 9, 11, 14, 16
Пичугина С.В., 175
Побережский А.В., 77
Полубарцева В.В., 192
Полянская Е.В., 221
Потапова Л.В., 192
Потапова Н.Л., 194, 205
Приходько А.Г., 9, 11, 14, 16, 34
Приходько О.Б., 152, 207, 212
Резник В.И., 183, 187, 197
Рожкова Н.Д., 101
Романцова Е.Б., 207
Саяпина И.Ю., 216
Сергиевич А.А., 183
Скляр И.В., 23, 26, 29
Скрипкина Е.С., 23
Соболевская М.П., 94
Сугайло И.Ю., 43
Танченко О.А., 68
Филатова Т.В., 26
Ходус С.В., 152
Храмова Т.А., 144
Черенков Д.Н., 94
Шадрин И.Ю., 97
Шевнина А.А., 212
Юренко А.В., 110

МАТЕРИАЛЫ
X Съезда врачей-пульмонологов
Сибири и Дальнего Востока

31 мая – 1 июня 2023 г., г. Благовещенск

Авторы несут ответственность за достоверность информации
и представленных сведений

Сверстано редакционной службой ДНЦ ФПД,
675000, Благовещенск, ул. Калинина, 22.
Отпечатано в ООО «ИПК «ОДЕОН», г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75
Формат 60×84/16. Усл. печ. л. 12,85. Тираж 300.
Подписано к печати 23.05.2023.