



МАТЕРИАЛЫ

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

20-21 мая 2025 г.
г. Благовещенск

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

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

20 – 21 мая 2025 года

Благовещенск

2025

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

ББК 54.12

М 33

Материалы XI Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока
/ под общ. ред. академика РАН В.П. Колосова. Благовещенск: ДНЦ ФПД,
2025. 228 с. ISBN 978-5-905864-30-8. DOI: 10.36604/Congress-Pulmo-2025

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 978-5-905864-30-8 © Коллектив авторов, под общей редакцией
академика РАН В.П. Колосова, 2025

© Оформление: Дальневосточный научный центр
физиологии и патологии дыхания, 2025

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

Жуковец Ирина Валентиновна и.о. ректора Амурской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук

Полянская Елена Викторовна директор Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, кандидат экономических наук

Члены оргкомитета:

Ван Цзинбо главный врач аффилированной клиники Харбинского университета традиционной китайской медицины (КНР)

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

Демко Ирина Владимировна зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, главный внештатный пульмонолог и аллерголог-иммунолог Сибирского федерального округа, профессор

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

Курганова Ольга Петровна руководитель УФС 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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Приходько А.Г., Пирогов А.Б., Перельман Ю.М. Содержание макрофагов в мокроте и уровень TNF-α у больных бронхиальной астмой, перенесших COVID-19	8
Бородин Е.А., Тимкин П.Д. Исследование взаимодействия кортикостероидов с TRPM8 методами <i>in silico</i>	10
Виткина Т.И., Кондратьева Е.В., Шадрин И.Ю. Особенности сигналинга Т-цитотоксических клеток при бронхиальной астме разной степени тяжести	13
Сидлецкая К.А., Бочарова Н.В., Богомаз Т.Т., Мицилеско А.Е. Состав жирных кислот плазмы крови у пациентов с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести	17
Уксуменко А.А., Антонюк М.В., Кнышова В.В. Уровень циркулирующего нейротрофического фактора мозга и тропомиозинового тирозинкиназного рецептора В при легкой бронхиальной астме	21
Пирогов А.Б., Гассан Д.А., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Препараторное значение содержания IL-1β и IL-6 в дыхательных путях больных бронхиальной астмой среднетяжелого течения	25
Конев А.В., Конева К.А., Наумов Д.Е. Взаимосвязь полиморфизмов TAS2R38 с предрасположенностью к курению у больных бронхиальной астмой	28
Гассан Д.А., Котова О.О., Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю. Оценка фагоцитарной активности моноцитов периферической крови больных ХОБЛ на фоне активации канала TRPV1	31
Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Интерлейкин-8 как индикатор иммунорегуляторной функции эозинофилов дыхательных путей у больных бронхиальной астмой	34
Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е., Конев А.В. Особенности энергетического обеспечения мононуклеаров периферической крови у больных ХОБЛ	36
Бакина А.А., Павленко В.И. Дисфункция почек и кардиоваскулярные риски у больных хронической обструктивной болезнью легких	39
Танченко О.А., Нарышкина С.В. Патолофизиологические и клинические аспекты коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома	44
Меньшикова И.Г., Магальяс Е.В., Скляр И.В., Лоевец М.А., Орлова Т.С., Рязанов В.В. Состояние почечной гемодинамики у пациентов артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких	48

Григоренко А.А., Войцеховский В.В., Рошин С.Н. Случай диагностики меланомы с поражением органов дыхания	53
Деменко Ю.М., Войцеховский В.В. Тромбоэмболия легочной артерии как первичная манифестация наследственной гематогенной тромбофилии	55
Сюрин С.А. Патология органов дыхания при сочетанной экспозиции работников к сварочному аэрозолю и табачному дыму	58
Куцобина О.Д., Приходько А.Г. Обструктивное апноэ сна как фактор развития пневмонии	63
Карапетян Т.А., Доршакова Н.В., Никифорова Н.А., Храмова Т.А. Содержание отдельных микроэлементов в цельной крови пожилых жителей республики Карелия при некоронавирусной внебольничной пневмонии ...	65
Абулдинова О.А. Предикторы риска развития постковидного синдрома у пациентов с различными вариантами течения новой коронавирусной инфекции	70
Лобова Т.Г., Виткина Т.И. Формирование постковидных нарушений у пациентов с бронхиальной астмой	73
Минеева Е.Е., Юренко А.В., Антонюк М.В. Функция внешнего дыхания и цитокиновый профиль пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции	76
Соловкова Н.Р., Войцеховский В.В., Сараева Н.О., Филатова Е.А. Особенности клинического течения пневмоний ассоциированных с инфекцией COVID-19. Эффективность иммуномодулирующего действия ингибиторов тирозинкиназы Брутона	81
Мишин В.Ю., Мишина А.В. Течение и исходы коморбидности COVID-19, туберкулеза и оппортунистических инфекций у больных на поздних стадиях вич-инфекции с иммунодефицитом по материалам двухлетнего наблюдения	86
Сычева Т.В. Ультразвуковая диагностика изменений сосудистой реактивности у пациентов с ХОБЛ в стадии обострения	91
Шульга А.С. Характер изменений биохимических показателей и эхографических данных сократительной способности левого желудочка у пациентов молодого возраста с COVID-19 и нарушениями сердечно-сосудистой системы	97
Ильин А.В., Игнатьева Е.А., Безруков Н.С., Перельман Ю.М. Алгоритм оценки морфометрических параметров крупных бронхов у больных внебольничной пневмонией с применением постпроцессинговой обработки данных компьютерной томографии	101

Игнатьева Е.А., Ильин А.В. Случай инвазивного микоза у пациента со смешанным заболеванием соединительной ткани	104
Ильин А.В., Игнатьева Е.А. Диффузная форма лимфангиолейомиоматоза легких: особенности лучевой диагностики, оценка динамики методом аэроволуметрии	115
Рожкова Н.Д., Антонюк М.В. Динамика уровня тревоги и депрессии у больных бронхиальной астмой на фоне применения импульсного низкочастотного электростатического поля	119
Юбицкая Н.С., Антонюк М.В., Сюникова К.А. Обоснование применения интервальной гипоксической терапии при бронхиальной астме у пожилых	124
Козка А.А., Олифирова О.С. Особенности лечения пациентов с термoinгаляционной травмой и ожогами кожи	128
Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Роль окислительного стресса в патогенезе анемии у беременных с пневмонией, ассоциированной с COVID-19 во втором триместре	132
Кутепова О.Л. Морфофункциональные особенности эритроцитов крови у беременных с COVID-19	137
Лязгян К.С., Андриевская И.А. Функциональные особенности макрофагов и их роль в развитии нарушений структуры плаценты при COVID-19	141
Устинов Е.М., Андриевская И.А. Исследование свойств липидных рафтов в моноцитах крови матери и крови пуповины новорожденных при COVID-19	146
Чурикова Т.С., Андриевская И.А. Морфометрические параметры пуповины при COVID-19	149
Котова О.О., Гассан Д.А., Устинов Е.М., Конев А.В., Конева К.А. Разработка олигонуклеотидных систем для определения генетических предикторов формирования врожденных пороков развития и соматической патологии детей, рожденных от матерей с вирусными инфекциями	151
Дорофиев Н.Н. Молекулярно-клеточные маркеры эндотелиальной дисфункции сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции	157
Корень М.В. Влияние папилломавирусной инфекции на течение и исходы беременности	163
Гориков И.Н. Вирус-индуцированная бронхиальная астма у беременных как фактор риска патологии сердечно-сосудистой системы у их новорожденных	166
Прокопенко А.В., Гориков И.Н., Гассан Д.А. Сочетание вируса гриппа А(H3N2) и Staphylococcus Aureus в этиологии лор-заболеваний у беременных	172

Потапова Н.Л. Гиперреактивность бронхов у детей, перенесших риновирусную инфекцию	177
Приходько О.Б., Романцова Е.Б., Кострова И.В. Оценка состояния здоровья детей от матерей с бронхиальной астмой	179
Манукян А.С., Приходько А.Г. Рекуррентные респираторные инфекции как причина формирования изменённой реактивности дыхательных путей у детей	182
Шамраева В.В., Карапетян Е.И. Муковисцидоз у детей и подростков. Нерешенные проблемы	186
Приходько О.Б., Романцова Е.Б., Кострова И.В. Влияние курения во время беременности на здоровье новорожденных	192
Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В., Перельман Ю.М. Влияние пандемии коронавирусной инфекции на региональные индикаторы здоровья населения	195
Натыкан Ю.А., Курганова О.П., Троценко О.Е. Эпидемиологические проявления заболеваемости внебольничными пневмониями на территории Амурской области	201
Троценко О.Е., Бондаренко А.П., Ковальский А.Г., Доброва С.А., Резник В.И., Огиенко О.Н., Голубева А.О. Вирусологическое исследование аутопсийного материала при фатальных пневмониях в Хабаровске	208
Аксёнова К.И., Савицкий Г.Г., Безносик Р.В. Значение туберкулиновых проб в выявлении лиц с повышенным риском развития туберкулёза среди сотрудников противотуберкулёзных учреждений	212
Веремчук Л.В., Минеева Е.Е. Влияние климато-техногенной среды на функцию внешнего дыхания населения г. Владивостока	214
Виткина Т.И., Черенков Д.Н. Оценка загрязнения атмосферного воздуха г. Владивостока эфирами фталевой кислоты	219
Приходько О.Б., Терещенко О.М., Нуженко Е.М. Изучение распространенности курения среди студентов первого и шестого курсов	224

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

СОДЕРЖАНИЕ МАКРОФАГОВ В МОКРОТЕ И УРОВЕНЬ TNF- α У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Введение. Воспалительная активность макрофагов и провоспалительная функция TNF- α у пациентов с бронхиальной астмой (БА), переболевших новой короновирусной инфекцией (COVID-19), необходимы для понимания текущих патологических процессов в респираторном тракте [1-3].

Цель работы – оценить сопряженность макрофагов с уровнем TNF- α и их роль в усилении тяжести болезни у больных БА, перенесших COVID-19.

Материал и методы исследования. Проведено обследование 160 пациентов с БА. В 1 группу (n=78) вошли лица, перенесшие COVID-19, во 2 группу (n=82) – пациенты, не болевшие данной инфекцией. Осуществлялся сбор индуцированной мокроты, сбор конденсата выдыхаемого воздуха, забор периферической крови. В цитологических мазках мокроты подсчитывали число клеточных элементов. В сыворотке периферической крови и в КВВ измеряли концентрацию TNF- α . Вентиляционную функцию легких оценивали методом спирометрии форсированного выдоха, с целью выявления гиперреактивности дыхательных путей проводили бронхопровокационные пробы: с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (-20°C) и с ультразвуковой ингаляцией дистиллированной водой. Гиперреактивность дыхательных путей подтверждалась при падении объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ₁) на 10% и более после выполненной бронхопровокации. Статистический анализ полученных данных, выраженных как $M \pm m$ или $Me(Q1; Q3)$, проводили путем сравнения с помощью критерия Манна-Уитни. Достоверность корреляционной связи определяли по коэффициенту корреляции Спирмена (ρ). Критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты. У 36% пациентов 1 группы и 35% пациентов 2 группы ($p > 0,05$) была подтверждена гиперреактивность бронхов на триггеры. Пациенты, перенесшие COVID-19, имели более низкие среднегрупповые значения спирометрических показателей, отражающих проходимость дыхательных путей: МОС₅₀, $62,0 \pm 3,5$ и $74,7 \pm 3,8\%$ долж. ($p = 0,038$); СОС₂₅₋₇₅ $58,1 \pm 2,85$

и $73,1 \pm 3,98\%$ долж. ($p=0,016$). В мокроте больных обеих групп регистрировался смешанный тип бронхиального воспаления (рис. 1). Обращает на себя внимание более высокое содержание макрофагов у лиц, перенесших COVID-19.

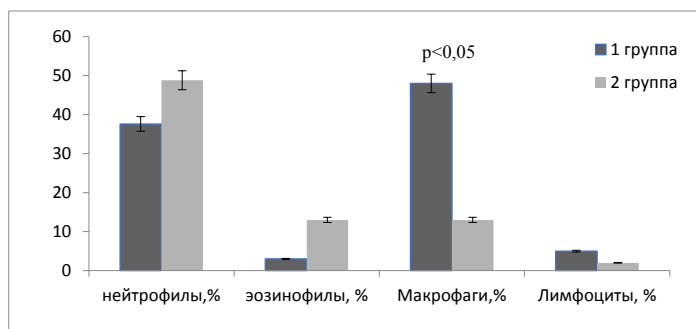


Рис. 1 – Клеточный состав мокроты больных БА

Анализ TNF- α в сыворотке крови показал более высокое его содержание у больных 1 группы по сравнению со 2 группой $34,38$ ($14,59$; $233,8$) и $22,89$ ($10,08$; $95,2$) пг/мл, соответственно ($p<0,05$). В конденсате выдыхаемого воздуха концентрация TNF- α составила $169,4$ ($134,1$; $236,7$) и $163,4$ ($124,9$; $229,0$) фг/мл, соответственно ($p>0,05$), и у больных БА, перенесших COVID-19, тесно коррелировала с проходимостью периферических дыхательных путей (MOC_{50} и SOC_{25-75}), а также с выраженностью бронхиальной реакции (ΔCOC_{25-75}) на холодовой триггер TNF- α и MOC_{50} ($\rho=-0,50$; $p=0,025$); TNF- α и SOC_{25-75} ($\rho=-0,50$; $p=0,023$); TNF- α и $\Delta COC_{25-75\text{игхв}}$ ($\rho=-0,52$; $p=0,031$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что макрофаги и TNF- α в большей степени вовлечены в прогрессирование обструкции и моделирование реакции мелких бронхов на холодовой триггер у больных БА, перенесших COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19- индуцированный «цитокиновый шторм» – особая форма синдрома активации макрофагов // Вестник РАМН. 2021. Том 76. № 1. С. 51-66. doi: 10.15690/vramn1410
2. Li M., Wang M., Wen Y., Zhang H., Zhao G.N., Gao Q. Signaling

pathways in macrophages: molecular mechanisms and therapeutic targets // MedComm. 2023. Vol. 4, №5: e349. doi: 10.1002/mco2.349

3. Wolf Y., Shemer A., Polonsky M., Gross M., Mildner A., Yona S., David E., Kim K.W., Goldmann T., Amit I., Heikenwalder M., Nedospasov S., Prinz M., Friedman N., Jung S. Autonomous TNF is critical for in vivo monocyte survival in steady state and inflammation // J. Exp. Med. 2017. Vol. 214, №4. P. 905-917. doi: 10.1084/jem.20160499

Е.А. Бородин, д-р мед. наук, **П.Д. Тимкин**, аспирант

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ С TRPM8 МЕТОДАМИ IN SILICO

Введение. TRPM8 представляет собой ионный канал, обеспечивающий ток ионов Ca^{2+} и Na^{+} в клетку. Данный канал является гомотетрамером, каждая субъединица которого содержит шесть трансмембранных доменов [1]. Основной функцией данного канала является ощущение холода. Активация канала происходит при определенных температурах ($10\text{--}28^{\circ}\text{C}$) или при взаимодействии с химическими агентами, имеющими сродство к рецептору. Также имеются данные о наличии данного канала в эпителии легочной ткани и на лейкоцитах, в том числе, не контактирующих с внешней средой. Функциональное назначение данных каналов в изолированных от внешней среды тканях по сей день остается открытым вопросом. Одной из возможных функций данных белков, может быть участие в молекулярных сигнальных путях, ассоциированных с гиперреактивностью бронхов. Их гипотетическая функция также, возможно, связана и с использованием глюкокортикоидов для терапии ХОБЛ и бронхиальной астмы. Имеется предположение о возможном связывании глюкокортикоидов с TRPM8 [2-4].

Цель. Исследование взаимодействия кортикостероидов с TRPM8 методами молекулярной динамики.

Материалы и методы исследования

Информация о трехмерных структурах белка (TRPM8) и лиганда (дексаметазон) была импортирована из баз данных AlphaFold и Pubchem.

Данное исследование проводилось с использованием пакета программного обеспечения для моделирования молекулярных взаимодействий AutoDock [5]. Полученные комплексы позже подготавливались для проведения молекулярно-динамической симуляции в программном обеспечении Gromacs [6]. Симуляция проводилась длительностью в 50 нс с использованием силового поля Charm.

Результаты исследования

Моделирование молекулярных взаимодействий продемонстрировало образование одного стабильного кластера с образованием водородных связей между аминокислотным остатком аспарагин в 802 положении (рис. 1). В данном комплексе игнорируется взаимодействие с аминокислотой тирозин 745 (ключевая аминокислота в сайте связывания).

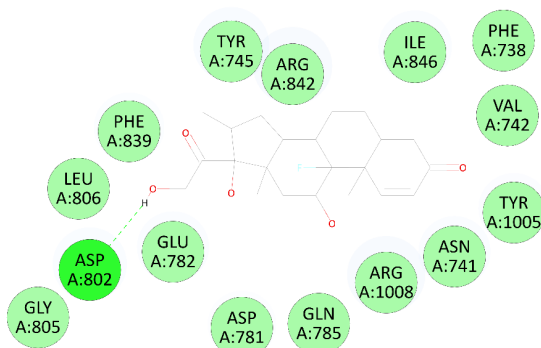


Рис. 1 – Двухмерная визуализация взаимодействия TRPM8 с дексаметазоном в сайте связывания

Был рассчитан полученный после симуляции комплекс и построен график RMSF (среднеквадратичная подвижность остова белка), где были рассчитаны положения аминокислотных остатков с течением времени (рис. 2).

Результаты исследования демонстрируют особенности молекулярного связывания дексаметазона с рецептором TRPM8. Из полученных результатов можно сделать вывод о том, что глюкокортикоиды, по всей видимости, могут не просто образовывать стабильные комплексы, но еще и выполнять роль ингибиторов данных каналов. Ингибирование TRPM8 на этапе гиперреактивности бронхов приводит к замедлению провоспалительных процессов через альтернативный, еще не изученный путь. Дальнейшее изучение нового пути позволит в будущем подбирать глюкокортикоиды для терапии, основываясь на уровне экспрессии этого белка.

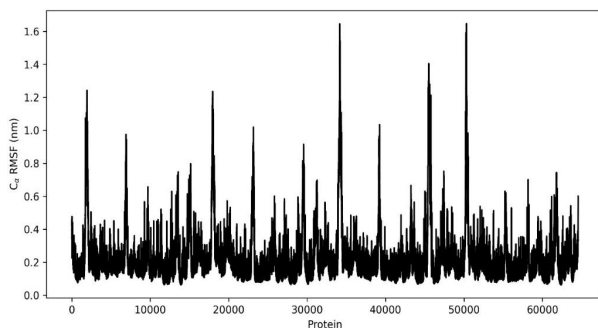


Рис. 2 – График RMSF демонстрирующий стабильность образованного белкового комплекса с течением времени

ЛИТЕРАТУРА

1. Bidaux G., Sgobba M., Lemonnier L., Borowiec A.S., Noyer L., Jo-
vanovic S., Zholos A.V., Haider S.. Functional and modeling studies of the
transmembrane region of the TRPM8 channel. Biophys J. 2015; 109 (9):1840–
1851. DOI: 10.1016/j.bpj.2015.09.027
2. Borodin E., Leusova N., Chupalov A., Timkin P., Timofeev E., Kolosov
V., Perelman J. The strategy for searching of potential ligands for TRPM8 based
on use of deep neural networks and intermolecular docking. Eur Respir J. 2021
58; PA2383. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA2383
3. Jakubec D., Skoda P., Krivak R., Novotny M., Hoksza D. PrankWeb 3:
Accelerated ligand-binding site predictions for experimental and modelled pro-
tein structures. Nucleic Acids Res. 2022; 50 (W1). DOI: 10.1093/nar/gkac389
4. Jendele L., Krivak R., Skoda P., Novotny M., Hoksza D. PrankWeb: A
web server for ligand binding site prediction and visualization. Nucleic Acids
Res. 2019; 47 (W1). DOI: 10.1093/nar/gkz424
5. Morris G.M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M.F., Belew R.K., Good-
sell D.S., Olson A.J. AUTODOCK4 and AutoDockTools4: Automated docking
with selective receptor flexibility. J Comput Chem. 2009; 30 (16):2785–2791.
DOI: 10.1002/jcc.21256
6. M.J. Abraham, T. Murtola, R. Schulz, S. Páll, J.C. Smith, B. Hess, and
E. Lindahl, “GROMACS: High performance molecular simulations through mul-
ti-level parallelism from laptops to supercomputers,” SoftwareX, 1–2 19–25
(2015)

Т.И. Виткина, д-р биол. наук; **Е.В. Кондратьева**, канд. биол. наук;

И.Ю. Шадрин

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток

ОСОБЕННОСТИ СИГНАЛИНГА Т-ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ КЛЕТОК ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Введение. Бронхиальная астма (БА) остаётся одной из основных проблем пульмонологии, затрагивая около 300 миллионов людей по всему миру [1]. БА характеризуется гетерогенностью, однако в основе любого ее фенотипа лежит системный воспалительный процесс [2]. Главная роль в патогенезе БА традиционно отводится Т-хелперам, которые формируют определённый цитокиновый профиль, способствующий интенсификации воспаления и нарушению клеточного сигналинга. Это способствует вовлечению в процесс врождённых лимфоидных клеток, нейтрофилов и др. [2]. Одними из ключевых интерлейкинов (IL) в патогенезе БА являются IL-4 и IL-6 [3, 4]. Немаловажную роль играют и toll-like (TLR) рецепторы (R) 2 и 4 [5]. Всё это придаёт патологическому процессу определённую направленность, поэтому оценка нарушений клеточного иммунитета при БА связана в основном с особенностями Т-хелперного ответа. Исследования сигналинга CD8⁺ клеток на данный момент малочисленны, но имеющиеся данные свидетельствуют о важности этих клеток для системного воспаления. Наибольшее число работ по этой теме посвящено тому, как именно IL-4 моделирует цитотоксическую активность этого типа клеток, но данные в них чрезвычайно разнятся [6]. Практически отсутствуют данные по сигналингу CD8⁺ при бронхиальной астме.

Целью работы являлась оценка экспрессии рецепторов к IL-4, к IL-6, TLR2 и TLR4 CD8⁺ клетками у больных бронхиальной астмой разной степени тяжести и контроля.

Материал и методы исследования. В исследование вошли 304 человека (средний возраст – 42,5±4,4 года). 60 из них составили контрольную группу, 131 – лица с БА лёгкой степени тяжести (57 – контролируемая, 74 – частично контролируемая), 113 – лица с БА средней степени тяжести (55 – контролируемая, 58 – частично контролируемая). Диагноз верифицирован в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиаль-

ной астмы, Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению БА и международной классификацией болезней 10-го пересмотра. Использовали следующие критерии исключения: острые инфекционные заболевания, хронические заболевания в фазе обострения, хроническая сердечная недостаточность в фазе декомпенсации, онкологические заболевания, сахарный диабет, влияние вредных производственных факторов на здоровье человека.

Отбор периферической крови производился в утренние часы в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА). Выделение лейкоцитарной взвеси проводилось методом центрифугирования в фиколл-верографиновом градиенте плотности. Экспрессию рецепторов к IL-4 (CD124⁺, cluster of differentiation), к IL-6 (CD126⁺), TLR2 (CD282⁺) и TLR4 (CD284⁺) (реактивы фирмы BD, США) на Т-цитотоксических клетках (CD8⁺) оценивали на проточном цитофлюориметре BD FACSCanto II (США), анализируя 2,5 миллиона событий. Обработку результатов проводили в программном обеспечении FACS Diva (BD, США). Статистическая обработка результатов проводилась в программе «STATISTICA 10.0» для Windows OS. Результаты представлены в виде медианных значений (Me) и квартилей (Q25, Q75). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался при p<0,05.

Результаты исследования. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Количество CD8⁺ клеток, экспрессирующих IL-4R, IL-6R, TLR2, TLR4 у больных бронхиальной астмой

Показатели, %	Контрольная группа n=60	БА легкой степени тяжести		БА средней степени тяжести	
		к. n=57	ч.к. n=74	к. n=55	ч.к. n=58
CD8 ⁺ CD124 ⁺	2,40 (2,11; 2,96)	2,42 (2,39; 2,77)	2,78 (2,35; 2,91)	5,12**** (4,88; 5,36)	7,6**** (7,17; 8,02)
CD8 ⁺ CD126 ⁺	1,53 (1,27; 1,74)	1,56 (1,32; 1,77)	1,72 (1,5; 1,89)	2,89*** (2,61; 3,19)	3,0**** (2,97; 3,21)
CD8 ⁺ CD282 ⁺	1,71 (1,56; 1,88)	1,75 (1,59; 1,94)	1,87 (1,75; 2,0)	1,93* (1,89; 2,17)	2,1** (1,93; 2,25)
CD8 ⁺ CD284 ⁺	6,22 (5,89; 6,56)	6,40 (6,12; 6,62)	6,91 (6,75; 7,14)	7,56** (7,14; 7,97)	12,62**** (11,85; 12,9)

Примечание: * - статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; # - статистическая значимость различий в сравнении с группой БА легкой степени тяжести: # - p<0,05; ## - p<0,01; ### - p<0,001.

При БА лёгкой степени тяжести статистически значимых изменений экспрессии исследуемых параметров в сравнении с контрольной группой не выявлено. Аналогичная ситуация наблюдается и при сравнении разных степеней контроля при БА легкой степени тяжести. Тем не менее, наблюдается общая тенденция к усилению экспрессии данных воспалительных маркеров у лиц с БА и при снижении контроля заболевания.

Увеличение тяжести заболевания обуславливает усиление экспрессии исследуемых маркеров. У больных контролируемой БА средней степени тяжести выявлены существенные различия с контрольной группой: экспрессия рецептора к IL-4 возрастает на 113% ($p<0,001$), к IL-6 – на 89% ($p<0,01$), TLR4 – на 22% ($p<0,01$), TLR2 – на 13% ($p<0,05$). В сравнении с группой с контролируемой БА лёгкой степени тяжести показатели также увеличиваются: R к IL-4 – на 112% ($p<0,001$), R к IL-6 – на 85% ($p<0,01$), TLR4 – на 18% ($p<0,05$). Наиболее значимые различия наблюдаются между группой с частично контролируемой БА средней степени тяжести и группой контроля. Выявлено увеличение экспрессии рецептора к IL-4 – на 217% ($p<0,001$), TLR4 – на 103% ($p<0,001$), к IL-6 – на 96% ($p<0,001$), TLR2 – на 23% ($p<0,01$). Сравнение между собой групп с частично контролируемой БА разных степеней тяжести также показывает статистически значимые различия. Наиболее сильно у больных БА средней степени тяжести увеличена экспрессия рецептора к IL-4 – на 173% ($p<0,001$), весомо возрастает TLR4 – на 83% ($p<0,001$), IL-6R – на 74% ($p<0,001$).

Как показывает анализ литературных данных, экспрессия рецептора к IL-4 на CD8⁺ клетках в значительной мере зависит от концентрации этого цитокина в крови [7]. Особенно важно это может быть в контексте системного воспаления при БА. Впоследствии подобные изменения сигналинга способны приводить к гиперчувствительности CD8⁺ клеток к воздействию IL-4. Кроме того, активированные в присутствии IL-4 Т-цитотоксические клетки менее восприимчивы к индукции апоптоза (из-за ингибирования экспрессии Fas-рецептора и поддержания экспрессии регулятора апоптоза Bcl-2) [6]. Данная их особенность тоже может вносить значительный вклад в течение хронического системного воспаления, поскольку нарушается механизм своевременного выведения из патологического процесса CD8⁺ клеток.

Влияние IL-6 на CD8⁺ клетки на данный момент описано недостаточно. Имеются данные, что присутствие данного цитокина в среде может вести к усилению провоспалительной активности со стороны Т-

цитотоксических клеток [8]. В единичных публикациях отмечается также, что TLR2 играет роль в пролиферации и выживании этого типа клеток [9], а TLR4 опосредует активацию Т-цитотоксических клеток в ряде случаев [10]. В совокупности эти эффекты могут приводить к развитию БА с повышенной устойчивостью к классической кортикостероидной терапии [11, 12].

Таким образом, выявленные нарушения сигналинга CD8⁺ клеток при БА могут вносить дополнительный вклад в хронизацию системного воспаления и приводить к утяжелению течения патологии. В перспективе исследование в данном направлении может стать основой для создания персонализированных терапевтических рекомендаций для пациентов с БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2024. Available from: www.ginasthma.org.
2. Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A., Vitkina T.I., Denisenko Y.K., Antonyuk M.V., Knyshova V.V. Regulatory signal mechanisms of systemic inflammation in respiratory pathology // Russian Open Medical Journal. 2019. V. 8 (1). P. 106.
3. Pelaia C., Heffler E., Crimi C., Maglio A., Vatrella A., Pelaia G., Canonica G.W. Interleukins 4 and 13 in asthma: key pathophysiologic cytokines and druggable molecular targets // Frontiers in pharmacology. 2022. V. 13.
4. Han F., Li S., Yang Y., Bai Z. Interleukin-6 promotes ferroptosis in bronchial epithelial cells by inducing reactive oxygen species-dependent lipid peroxidation and disrupting iron homeostasis // Bioengineered. 2021. V. 12 (1). P. 5279-5288.
5. Radzyukevich Y.V., Kosyakova N.I., Prokhorenko I.R. Impact of comorbidity of bronchial asthma and type 2 diabetes mellitus on the expression and functional activity of TLR2 and TLR4 receptors // Life. 2023. V. 13 (2). P. 550.
6. Riou C., Dumont A.R., Yassine-Diab B., Haddad E.K., Sekaly R.-P. IL-4 influences the differentiation and the susceptibility to activation-induced cell death of human naive CD8⁺ T cells // International immunology. 2006. V. 18 (6). P. 827-835.
7. Wijesundara D.K., Tscharke D.C., Jackson R.J., Ranasinghe C. Reduced Interleukin-4 Receptor α Expression on CD8⁺ T Cells Correlates with Higher Quality Anti-Viral Immunity // PLoS ONE. 2013. V. 8 (1).

8. Lourenço O., Fonseca A.M., Taborda-Barata L. Human CD8+ T Cells in Asthma: Possible Pathways and Roles for NK-Like Subtypes // *Frontiers in immunology*. 2016. V. 7. P. 638.

9. Lee S.-M., Joo Y.-D., Seo S.-K. Expression and Function of TLR2 on CD4 Versus CD8 T Cells // *Immune network*. 2009. V. 9 (4). P. 127-132.

10. Wienhöfer L., Marker M., Antoni A.-C., Sutter K., Sander A., Dudda M., Flohé S.B. TLR4 Transactivates CD8+ T Lymphocytes upon Acute Sterile Tissue Injury // *ImmunoHorizons*. 2021. V. 5 (5). P. 298-306.

11. Van der Ploeg E.K., Krabbendam L., Vroman H., van Nimwegen M., de Bruijn M.J.W., de Boer G.M., Bergen I.M., Kool M., Tramper-Standers G.A., Braunstahl G.-J., Huylebroeck D., Hendriks R.W., Stadhouders R. Type-2 CD8+ T-cell formation relies on interleukin-33 and is linked to asthma exacerbations // *Nature communications*. 2023. V. 14.

12. Виткина Т.И., Кондратьева Е.В., Шадрин И.Ю. Характеристика рецепторного профиля клеток адаптивного звена иммунитета и цитокинового статуса у пациентов с бронхиальной астмой // *Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего востока России*. 2024. Т.56, №3. С. 63-69.

К.А. Сидлецкая, канд. биол. наук; **Н.В. Бочарова**, канд. биол. наук;

Т.Т. Богомаз, А.Е. Мицилеско

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток

СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Введение. Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний на сегодняшний день. Несмотря на успехи фундаментальных и клинических исследований патогенеза данного заболевания, не удастся снизить уровень заболеваемости БА [3]. В связи с этим возникает острая необходимость выявления новых звеньев патогенеза и поиска высокоэффективных путей коррекции этого за-

болевания. В основе патогенеза БА лежит хроническое системное воспаление [1]. Согласно результатам многих исследований, важными участниками системного воспалительного процесса при различных патологиях являются жирные кислоты (ЖК). Помимо энергетической и структурной функции, ЖК служат субстратом для биосинтеза эндогенных липидных медиаторов (оксипиринов) с провоспалительными (эйкозаноиды) и противовоспалительными (про-разрешающие липидные медиаторы) свойствами, тем самым влияя на интенсивность системной воспалительной реакции [4]. Однако, в современной научной литературе недостаточно освещены вопросы, касающиеся качественного и количественного состава ЖК крови при БА. Учитывая значительный вклад ЖК в регуляцию системного воспалительного процесса, изучение жирнокислотного состава крови при данной патологии представляется весьма актуальной задачей.

Цель исследования – установить особенности состава ЖК плазмы крови у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести.

Материалы и методы. В исследование было включено 37 человек сопоставимых по возрасту и полу: 13 пациентов с БА легкой степени тяжести и 12 пациентов с БА средней степени тяжести частично контролируемого течения, 12 условно здоровых лиц. Обследование проводилось с информированного согласия согласно стандартам Хельсинкской декларации (пересмотр 2016 г.) и с одобрения локального Этического комитета Владивостокского филиала ДНЦ ФПД - НИИ МКВЛ. Диагностика БА проводилась на основании протокола GINA, 2024 [3]. Для исследования использовали венозную кровь, взятую в утренние часы натощак в вакуумные пробирки с ЭДТА. Проводили экстракцию липидов из плазмы крови по методу Блайя и Дайера [2] с последующим метилированием. Анализ состава ЖК проводили с помощью газового хромато-масс-спектрометра QP2020 Shimadzu (Япония). Относительное содержание индивидуальных ЖК выражали в % от суммы всех идентифицированных ЖК. Рассчитывали суммарные показатели и соотношения для групп ЖК. Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 6.1. Полученные данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. Для сравнения исследуемых групп применяли критерий Манна-Уитни, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В ходе исследования проведена оценка жирнокислотного состава плазмы крови пациентов с БА легкого и среднетяжелого течения и здоровых

добровольцев. Всего идентифицировано 25 ЖК: 9 ненасыщенных (НЖК), 6 мононенасыщенных (МНЖК) и 10 полиненасыщенных (ПНЖК), из них 3 представителя группы п3 ПНЖК и 7 – п6 ПНЖК (рис. 1).



Рис. 1 – Изменение жирнокислотного состава плазмы крови у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести (данные представлены в % относительно группы контроля взятой за 100%; ** - $p<0,01$; * - $p<0,05$).

У пациентов с БА легкой степени тяжести в сравнении с контрольными показателями выявлены статистически значимые различия среди индивидуальных НЖК: увеличение доли миристиновой (14:0), трикозановой (23:0) и лигноцериновой (24:0) кислот на 9% ($p<0,05$), 13% ($p<0,01$) и 10% ($p<0,05$), соответственно; снижение содержания пентадециловой (15:0) и бегеновой (22:0) кислот на 11% и 15% ($p<0,05$), соответственно. Группа пациентов с БА средней тяжести характеризовалась возрастанием процентного содержания миристиновой кислоты на 20% ($p<0,01$) и снижением доли пентадециловой кислоты на 12% ($p<0,05$) в сравнении с контрольной группой.

Суммарный показатель МНЖК был снижен на 6% ($p<0,05$) у больных БА легкого течения и на 13% ($p<0,01$) у пациентов с БА среднетяжелого течения относительно контроля. В группах пациентов с БА легкой и средней степени тяжести установлено снижение относительного содержания олеиновой кислоты (18:1n-9) на 9% ($p<0,05$) в сравнении с контрольными значениями. В группе пациентов с БА средней степени тяжести показано возрастание доли гондоиновой кислоты (22:1n-9) на 17% ($p<0,01$).

Анализ суммарных показателей ПНЖК в группах пациентов с БА легкой и средней степенью тяжести в сравнении с контролем показал увеличе-

ние доли п-6 ПНЖК на 10% и 11% ($p<0,01$) на фоне снижения содержания п-3 ПНЖК на 14% и 26% ($p<0,01$), соответственно. Соотношение п-6 ПНЖК/п-3 ПНЖК в этих группах возрастало на 24% и 91% ($p<0,01$). Приrost суммарного показателя представителей п-6 семейства ЖК у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести относительно контроля выражался в увеличении доли индивидуальных ПНЖК: γ -линоленовой кислоты (18:3п-6) на 14% и 19% ($p<0,01$), эйкозодиеновой кислоты (20:2п-6) на 9% ($p<0,05$) и 17% ($p<0,01$), эйкозатриеновой кислоты (20:3п-6) на 12% ($p<0,05$) и 28% ($p<0,01$), арахидоновой кислоты (20:4п-6) на 16% и 37% ($p<0,01$), адреновой кислоты (22:4п-6) на 27% и 37% ($p<0,01$) и докозапентаеновая кислота (22:5п-6) на 14% и 43% ($p<0,01$), соответственно.

Снижение суммарного показателя представителей п-3 семейства ЖК у больных БА легкой и средней степени тяжести в сравнении с контролем происходило за счет уменьшения относительного содержания следующих ЖК: эйкозапентаеновой (20:5п-3) – на 16% и 27% ($p<0,01$), докозапентаеновой кислоты (22:5п-3) на 18% и 22% ($p<0,01$), докозагексаеной кислоты (22:6п-3) – на 13% и 30% ($p<0,01$), соответственно. Отмечено увеличение соотношения ПНЖК, являющихся субстратами для биосинтеза провоспалительных эйкозаноидов (20:4п-6) и про-разрешающих липидных медиаторов (20:5п-3) у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести на 43% и 83% ($p<0,01$), соответственно.

Выводы. При прогрессировании бронхиальной астмы происходит модификация состава ЖК плазмы крови в сторону накопления отдельных ПНЖК (14:0) и снижения суммарного показателя МНЖК, наблюдается увеличение доли п-6 ПНЖК (18:3п-6, 20:2п-6, 20:3п-6, 20:4п-6, 22:4п-6, 22:5п-6) на фоне снижения пула п-3 ПНЖК (20:5п-3, 22:5п-3, 20:6п-3). Согласно полученным результатам, нарушение баланса между представителями семейств п-6 и п-3 ПНЖК, являющихся прекурсорами для синтеза про-и противовоспалительных оксилипинов, ассоциировано с утяжелением течения БА. Соотношения между представителями семейств п-6 и п-3 ПНЖК в сумме, и между 20:4п6 и 20:5п3, в частности, могут быть использованы для улучшения существующих технологии прогнозирования течения БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кытикова О. Ю., Гвозденко Т. А., Антонюк М. В. Роль системного воспаления при бронхиальной астме и ожирении // Клиническая медицина. 2018. №9. С. 784-790.

2. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification // Canadian Journal of Biochemistry and Physiology. 1959. № 37 (8). P. 911-917.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2023) [Электронный ресурс] // GINA. URL: www.ginasthma.com. (дата обращения: 05.03.2025).
4. Wendell S. G., Baffi C., Holguin F. Fatty acids, inflammation, and asthma // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014. №. 5. P. 1255-1264.

А.А. Уксуменко, канд. мед. наук; **М.В. Антонюк**, д-р мед. наук;

В.В. Кнышова, д-р мед. наук

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток

УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА МОЗГА И ТРОПОМИОЗИНОВОГО ТИРОЗИНКИНАЗНОГО РЕЦЕПТОРА В ПРИ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Введение. Бронхиальная астма (БА) рассматривается как гетерогенное и вариабельное по течению заболевание. В основе его патогенеза лежит хроническое локальное и системное воспаление, приводящее к спазму, отеку слизистой, гиперсекреции слизи и бронхиальной обструкции в ответ на воздействие различных триггеров. Значительные успехи в изучении патогенеза не объясняют всех механизмов развития хронического воспаления и ремоделирования бронхов при БА. Поэтому исследование клеточно-молекулярных механизмов развития БА сохраняет свою актуальность.

Участию нейротрофических факторов в патофизиологии БА в последние годы уделяется большое внимание.

Известно, что нейротрофический фактор мозга (BDNF) продуцируется эпителиальными, гладкомышечными и рядом иммунных (Т-лимфоциты, макрофаги, тучные) клеток, а тропомиозиновый тирозинкиназный рецептор (TrkB) экспрессируется на эпителиальных, альвеолярных II типа и иммун-

ных (Т-лимфоциты, тучные, эозинофилы) клетках. По данным ряда исследований при взаимодействии BDNF с TrkB запускаются сигнальные пути, участвующие в регуляции системного воспаления и профибротических процессов в бронхолегочной системе при БА [1, 2, 3, 4]. Но для того, чтобы лучше понять роль нейротрофинов в патофизиологии заболевания и оценить их возможность служить новыми мишенями терапии БА, необходимы дальнейшие исследования.

Цель работы – определить особенности содержания BDNF и его рецептора TrkB при бронхиальной астме легкой степени.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 61 пациент в возрасте 19-69 лет, из них 41 пациент с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения составили группу наблюдения и 20 практически здоровых добровольцев – контрольную группу. Диагностику БА проводили в соответствии с «Глобальной стратегией по лечению и профилактике астмы» (GINA, 2022) и Клиническими рекомендациями: Бронхиальная астма, 2024 [1, 2]. В исследование не включались пациенты с БА средней и тяжелой степени, фиксированной обструкцией дыхательных путей, профессиональной БА, хронической обструктивной болезнью легких, декомпенсированными заболеваниями сердечнососудистой системы и пищеварительного тракта.

Субъективное состояние пациентов и степень контроля астмы оценивали с помощью валидизированного опросника – тест ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire), функцию внешнего дыхания исследовали методом спирометрии на аппарате Спирометр Easy One Pro, количественное содержание BDNF и рецепторов TrkB (NTRK2) в периферической крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением наборов ELISA Kit фирмы Cloude-Clone Corp. (США) и выражали в нг/мл.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.1». Данные представляли в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартиля (LQ-UQ). Для классификации объектов использовался кластерный анализ с применением метода *k*-средних, позволяющий минимизировать показатель качества, определенный как сумма квадратов всех точек, входящих в кластерную область до центра кластера. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Для выделения наиболее часто встречающихся вариантов уровня BDNF с соответствующим ему уровнем рецепто-

ра TrkB методом кластерного анализа проведена классификация 41 объекта с легкой БА. Число кластеров было выбрано априорно в процессе разделения множества на группы по их схожести. Получено 2 кластера, в каждый кластер вошли наиболее однородные объекты (таблица 1).

Таблица 1

Варианты уровня BDNF с соответствующим уровнем рецептора TrkB по результатам кластерного анализа

Показатель	Контрольная группа n=15 (к)	Группа с БА легкой степени тяжести		Статистическая значимость р
		Кластер 1, n=19 (1)	Кластер 2, n=22 (2)	
BDNF, нг/мл	273,40 (218,68; 319,19)	358,45 (304,28; 385,49)	224,72 (201,07; 247,88)	$p_{к-1} < 0,001$ $p_{к-2} < 0,05$ $p_{2-1} < 0,000$
TrkB, нг/мл	1067,69 (941,23; 1210,50)	1728,26 (1414,0; 1954,0)	1001,86 (787,97; 1213,0)	$p_{к-1} < 0,000$ $p_{2-1} < 0,000$

Примечание: Статистическая значимость различий: $p_{к-1}$ и $p_{к-2}$ – между контрольной группой и кластерами; p_{2-1} – между кластерами.

В 1-й кластер вошли 19 объектов с повышенным относительно значений в контрольной группе уровнем BDNF на 31% ($p < 0,05$) и рецептора TrkB на 62% ($p < 0,000$). Кластер составили пациенты в возрасте 19-69 лет (средний возраст $48,63 \pm 13,65$ лет), из них 31% – мужчины и 69% – женщины.

Во 2-й кластер вошли 22 объекта со сниженным уровнем BDNF на 18% ($p < 0,001$) и содержанием рецептора TrkB не отличающимся от значений в контрольной группе. При этом, уровни BDNF и TrkB были ниже в 1,6 раза ($p < 0,000$) по сравнению с показателями у пациентов 1-го кластера. 2-й кластер составили пациенты в возрасте 30-72 года (средний возраст $58,18 \pm 11,19$ лет), из них 32% – мужчины и 68% – женщины.

Данные опросника ACQ-5, отражающие субъективные симптомы заболевания за последнюю неделю, у пациентов 1-го кластера составили 0,83 балла и 2-го кластера – 1,37 балла, что свидетельствовало о частично контролируемом течении БА (рис. 1).

Различия не имели статистической значимости, но во 2-ом кластере на эпизоды непродуктивного кашля в дневное время, ощущение дефицита воздуха и применение β_2 -агонистов короткого действия более двух раз в неделю указывали более половины пациентов, в 1-ом кластере – 25-35% больных.

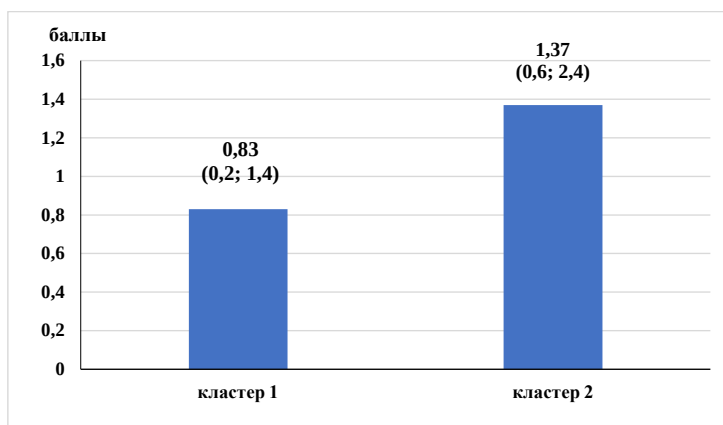


Рис. 1 – Показатель опросника ACQ-5 у обследованных больных (Me (Q 25; Q75));
истатистическая значимость различий: * – между кластерами $p < 0,05$.

В ходе анализа показателей функции внешнего дыхания у больных БА 1-го и 2-го кластера статистически значимых различий не выявлено. Следует отметить, что у пациентов 1-го кластера постбронходилатационная обратимость по ОФВ1 (12,1 (2,9; 22,5)%) была в 2 раза выше ($p < 0,05$), чем у пациентов 2-го кластера (6,55 (4,05; 8,75)%).

Результаты исследования показали, что у пациентов с легкой БА значение постбронходилатационной обратимости по ОФВ1 и данные опросника ACQ-5 ассоциировались с выделенными вариантами уровня BDNF-TrkB. Так, у больных с повышенным уровнем BDNF-TrkB определялась полная обратимость бронхиальной обструкции (прирост ОФВ1 $\geq 12\%$) и меньшая степень выраженности симптомов БА (ACQ-5 -тест – 0,83 балла). У больных со сниженным уровнем BDNF и не измененным уровнем TrkB определялись неполная обратимость бронхиальной обструкции (прирост ОФВ1 $< 12\%$) и большая степень выраженности симптомов БА (ACQ-5 -тест – 1,37 баллов).

Выводы. У пациентов с частично контролируемой БА легкой степени тяжести определяются 2 варианта уровня BDNF-TrkB, с которыми ассоциируются обратимость бронхиальной обструкции и степень выраженности симптомов БА. Полученные данные указывают на участие нейротрофинов в патогенезе БА. Дальнейшие исследования позволят установить патофизиологическую значимость нейротрофинов в утяжелении течения и поддержании контроля БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prakash Y.S., Martin R.J. Brain-derived neurotrophic factor in the airways // Pharmacol Ther. 2014 Jul; 143(1). P. 74-86. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.02.006.
2. Barrios J., Ai X. Neurotrophins in Asthma // Curr Allergy Asthma Rep 2018. Vol. 18. P. 10. doi.org/10.1007/s11882-018-0765-y
3. Roos B.B., Teske J.J., Bhallamudi S., Pabelick C.M., Sathish V., Prakash Y.S. Neurotrophin Regulation and Signaling in Airway Smooth Muscle // Wang YX. (eds) Lung Inflammation in Health and Disease. 2021. Vol. II. // Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol 1304. P. 109-121. Springer, Cham. doi.org/10.1007/978-3-030-68748-9_7
4. Freeman M.R., Sathish V., Manlove L., Wang S., Britt Jr. R.D., Thompson M.A., Pabelick Ch.M., Prakash Y.S. Brain-derived neurotrophic factor and airway fibrosis in asthma // American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2017. Vol. 313(2). L360-L370. doi.org/10.1152/ajplung.00580.2016

А.Б. Пирогов, канд. мед. наук; **Д.А. Гассан**, 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*

ПРЕДИКТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИЛ-1 β И ИЛ-6 В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

Введение. Провоспалительные интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1 β и ИЛ-6 относятся к ИЛ-17А- целевым цитокинам, участвующим в дифференцировке клеток Th17 за счет индукции экспрессии в CD4+Th0, ключевого для Th17 фактора транскрипции ROR γ t и родственного ему ROR α . Рядом авторов ведущая роль в поляризации Th17 отводится ИЛ-1 β , роль усиления – ИЛ-6 [2]. По мнению других исследователей, решающая потребность для дифференцировки Th0 в Th17 заключается в ИЛ-6: содержание ROR γ t и ROR α зависит от активации STAT3, осуществляемой ИЛ-6 через тирозиновые остатки сиг-

нального преобразователя (субъединицы рецептора IL-6R) gp130 [4, 5]. Сигнальный путь IL-6-gp130/STAT3 рассматривается в качестве инициатора нейтрофильного воспаления в легких, ассоциированного с гиперпродукцией Th17 цитокинов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением неатопической стероидорезистентной бронхиальной астмы (БА) [3, 1].

Цель исследования – оценить предикторное значение содержания IL-1 β и IL-6 в дыхательных путях больных БА средней степени тяжести для развития обострения и возможного формирования Th17-эндотипа БА.

Материал и методы. В наблюдательное исследование были включены пациенты с диагнозом БА средней степени тяжести неконтролируемого течения (1 группа, n=20) и в обострении заболевания (2 группа, n=35). Дизайн работы предусматривал клиническую оценку тяжести состояния больного (АСТ); спирометрическое исследование с определением реакции бронхов (Δ ОФВ_{16л}) на введение β_2 -агониста короткого действия (сальбутамол); проведение бодиплетизмографии с целью анализа воздушонаполненности легких, сбор конденсата выдыхаемого воздуха с изучением содержания IL-1 β и IL-6.

Результаты. При анализе параметров функции внешнего дыхания в обеих группах у больных регистрировался генерализованный обструктивный тип вентиляционных нарушений с более значимыми изменениями воздушонаполненности легких у больных 2 группы (табл. 1).

Таблица 1

Функция внешнего дыхания и АСТ у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести

Показатель	1 группа	2 группа	Значимость (p)
ЖЕЛ, % долж.	89,8 $\pm$ 3,9	87,1 $\pm$ 3,8	p>0,05
ОФВ ₁ , % долж.	74,2 $\pm$ 4,0	67,5 $\pm$ 4,6	p>0,05
МОС ₅₀ , % долж.	48,4 $\pm$ 4,5	38,9 $\pm$ 3,6	p>0,05
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	43,5 $\pm$ 4,1	41,1 $\pm$ 3,5	p>0,05
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	67,8 $\pm$ 1,9	64,8 $\pm$ 1,6	p>0,05
Δ ОФВ _{16л} , %	12,8 $\pm$ 3,9	13,9 $\pm$ 3,3	p>0,05
Raw ex, % долж.	193,0 $\pm$ 38,1	258,4 $\pm$ 31,8	p>0,05
RV/TLC, % долж.	111,0 $\pm$ 6,5	131,0 $\pm$ 6,6	p=0,045
АСТ, балл	14,4 $\pm$ 0,9	12,4 $\pm$ 0,7	p>0,05

Содержание IL-1 β в конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов 1 группы было значимо ниже, чем во 2 группе: 68,8 (45,6; 99,9) и 128,9 (51,4; 173,8) фг/мл, соответственно (p=0,048). Межгрупповые значения IL-6 у

больных не различались, составляя 185,1 (164,3; 256,8) и 177,9(140,5; 246,1) фг/мл, соответственно ($p>0,05$).

Заключение. Увеличение содержания IL-1 β у больных среднетяжелой БА в период обострения заболевания, даже при отсутствии изменений в содержании IL-6, может свидетельствовать о возможном доминировании Th17-зависимого нейтрофильного воспаления в бронхах, активации Th1/Th17 иммунного ответа и формировании Th17-эндотипа астмы, трудно поддающегося терапии стандартными противовоспалительными средствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никольский А.А., Шиловский И.П., Юмашев К.В., Вишнякова Л.И., Барвинская Е.Д., Ковчина В.И., Корнеев А.В., Туренко В.Н., Каганова М.М., Брылина В.Е., Никонова А.А., Козлов И.Б., Кофиади И.А., Сергеев И.В., Маерле А.В., Петухова О.А., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Влияние локального подавления экспрессии гена Stat3 на нейтрофильное воспаление легких в экспериментальной модели на мышах // Иммунология. 2021. Т. 42, № 6. С. 600-614. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614
2. Acosta-Rodriguez E.V., Napolitani G., Lanzavecchia A., Sallusto F. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells // Nat. Immunol. 2007. Vol. 8, №9. P. 942-949. doi: 10.1038/ni1496
3. Lindén A, Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 44, №5. P. 1319-1331. doi: 10.1183/09031936.00002314
4. Nishihara M., Ogura H., Ueda N., Tsuruoka M., Kitabayashi C., Tsuji F., Aono H., Ishihara K., Huseby E., Betz U.A., Murakami M., Hirano T. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17+ Th with a minimum effect on that of Treg in the steady state // Int. Immunol. 2007. Vol. 19, №6. P. 695-702. doi: 10.1093/intimm/dxm045
5. Singh R.P., Hasan S., Sharma S., Nagra S., Yamaguchi D.T., Wong D.T., Hahn B.H., Hossain A. Th17 cells in inflammation and autoimmunity // Autoimmun. Rev. 2014. Vol. 13, №12. P. 1174-1181. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.019

УДК 577.113:577.171.6:616.233-008

А.В. Конев¹, аспирант, **К.А. Конева²**, студент 5 курса,

Д.Е. Наумов¹, канд. мед. наук

¹*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,*

²*Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск*

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ TAS2R38 С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К КУРЕНИЮ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Введение. Бронхиальная астма (БА) сохраняет существенную медико-социальную значимость: при общем числе пациентов около 262 млн. ежегодные совокупные расходы составляют более 1,5 млрд. долл. в США и сотни млрд. руб. в Российской Федерации, тогда как у части больных с тяжёлым течением эффекты стандартной фармакотерапии ограничены [1, 2]. В этой связи внимание уделяется рецепторам горького вкуса (TAS2R), 25 различных подтипов, экспрессируемым в эпителии, гладкомышечных клетках и лейкоцитах дыхательных путей. Их активация усиливает мукоцилиарный клиренс, стимулирует релаксацию бронхиальной гладкой мускулатуры и снижает продукцию провоспалительных цитокинов [3]. Публикуемые данные исследований ограничены: сцепленные локусы TAS2R3, -4, -5, по-видимому, могут вносить вклад в предрасположенность к БА, однако их влияние на тяжесть и контроль болезни не подтверждено [4]. Несмотря на изучение рецептора TAS2R38 в контексте вкусовой чувствительности и заболеваний ЛОР-органов, его роль в патогенезе БА практически не исследована. Совокупность доступных данных свидетельствует о перспективности исследования TAS2R [5], включая TAS2R38, как генетических мишеней и потенциальной основы для развития персонализированных терапевтических подходов при тяжёлой БА.

Цель. Изучить влияние однонуклеотидных последовательностей (ОНП) TAS2R38 (rs713598, rs1726866, rs10246939) на предрасположенность к курению у больных БА.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании проанализированы данные 225 пациентов с подтверждённой бронхиальной астмой и 195 сопоставимых по возрасту здоровых лиц в возрасте 18-70 лет; исключались иные респираторные, эндокринные, онкологические и недавние инфекционные заболевания, а также системная глюкокортикостероидная тера-

пия. Клиническую характеристику астмы оценивали по степеням тяжести, тесту Asthma Control Test и спирометрии (Easy on-PC), включая пробу с сальбутамолом; прирост ОФВ1 > 12 % трактовали как положительный бронхолитический ответ.

Генотипирование трёх неравновесно сцепленных миссенс-ОНП TAS2R38 (rs713598, rs1726866, rs10246939), формирующих гаплотипы AVI и PAV, выполняли методом асимметричной полимеразной цепной реакции с анализом плавления зонда типа «molecular beacon» на амплификаторе CFX96. Статистическую обработку проводили в Statistica 12.0: нормальность определяли по Шапиро-Уилку; сравнение количественных показателей – t-критерием Стьюдента или U-критерием Манна-Уитни; ассоциации качественных признаков – χ^2 Пирсона; коррекции по ковариатам (пол, возраст и индекс курения) – биномиальной логистической регрессией; критический уровень значимости 0,05. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом (протокол №143-Г от 28.04.2023). Все участники подписали информированное согласие.

Результаты и обсуждение. Частоты генотипов всех ОНП соответствовали равновесию Харди-Вайнберга. Диплотип AVI/AVI встречался у 56,7% курящих больных БА vs. 35,9% некурящих ($p=0,005$). В контрольной группе связи диплотипа с курением не выявлено (табл. 1). После коррекции на ковариаты AVI/AVI повышал риск БА у курильщиков (ОШ=2,1; 95%ДИ:1,07–4,22; $p=0,03$). Более того, среди курильщиков, больных БА, у носителей диплотипа AVI/AVI индекс курения был выше, по сравнению с носителями других диплотипов (17,5 (10,0-25,0) пачка-лет против 10,0 (5,0-20,0) пачка-лет, $p=0,05$).

Таблица 1

Взаимосвязь распространенных диплотипов по ОНП TAS2R38 с курением среди пациентов с БА и у лиц контрольной группы

Диплотип	БА		Контрольная группа	
	Курильщики	Не курившие	Курильщики	Не курившие
AVI/AVI	56,7	35,9	38,3	32,2
AVI/PAV	31,3	46,5	47,9	48,9
PAV/PAV	12,0	17,6	13,8	18,9
Значимость (p)	0,02 (кодом.) / 0,005 (рец.)		0,54 (кодом.) / 0,38 (рец.)	

Примечание: БА – бронхиальная астма; кодом. – статистическая значимость для кодоминантной модели наследования, рец. – статистическая значимость для рецессивной модели наследования.

Таким образом, установлено, что вариации TAS2R38 вносят вклад в формирование табачной зависимости при бронхиальной астме. Обнаружена статистическая ассоциация варианта AVI/AVI с курением у пациентов с БА. Поскольку твёрдые частицы, N-формилнорникотин и котинин активируют TAS2R38 лишь при наличии PAV-аллели, гомозиготы AVI/AVI менее восприимчивы к горькому вкусу сигаретного дыма и, следовательно, могут быть склонны к формированию зависимости. Однако результаты популяционно специфичны: при сопоставимых исследованиях у европеоидов США растёт частота варианта AVI, тогда как в китайской выборке преобладает PAV/PAV среди курящих, что указывает на возможное влияние этнических, эпигенетических и экологических модификаторов [6, 7].

Дополнительным фактором является снижение экспрессии TAS2R, включая TAS2R38, на вкусовых почках у курильщиков, а также потенциальная регуляция рецепторов воспалительными медиаторами [8]. Такие данные подтверждают, что эффект диплотипов TAS2R38 на табакокурение при БА детерминируется не только генетической, но и пострецепторной и транскрипционной модуляцией, что может объяснять противоречивость существующих публикаций.

Выводы. Впервые установлено, что диплотип AVI/AVI гена TAS2R38, кодирующий нефункциональный вариант рецептора горького вкуса, ассоциирован с предрасположенностью к курению у больных бронхиальной астмой. Дальнейшие исследования могут быть направлены на исследование особенностей экспрессии TAS2R38 на респираторном эпителии и лейкоцитах у больных бронхиальной астмой, с выявлением их взаимосвязи с клинико-функциональными и биохимическими характеристиками заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для определения функциональной роли TAS2R38 в патогенезе бронхиальной астмы и его потенциала как терапевтической мишени и разработки персонализированных подходов к терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Карпов О.И. Моделирование влияния иммунобиологических препаратов на экономическое бремя тяжёлой бронхиальной астмы // Качественная клиническая практика. 2019. №3. С. 4-12.
2. Incremental cost burden among patients with severe uncontrolled asthma in the United States / A. Burnette, Y. Wang, P.B. Rane, Y. Chung et al. // J. Manag. Care Spec. Pharm. 2023. Vol. 29(7). P. 825-834.

3. Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Перельман Ю.М. Современные представления о роли TAS2R рецепторов в патогенезе респираторных заболеваний // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып. 90. С. 40-50.
4. Взаимосвязь полиморфизмов генов TAS2R3, TAS2R4 и TAS2R5 с предрасположенностью к бронхиальной астме / Д.Е. Наумов, Д.А. Гассан, О.О. Котова, Е.Г. Шелудько и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып. 92. С. 8-17.
5. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors / W. Meyerhof, B. C. atram, C. Kuhn, A. Brockhoff et al. // Chem. Senses. 2010. Vol.35, Iss.2. P.157-170.
6. Genetic variations in the bitter taste receptor gene TAS2R38 are related to cigarette smoking behavior in Han Chinese smokers / F.Y. Qi, Z.H. Zhu, M. Li, Y. Guan, Q.Y. Peng, S.M. Lu et al. // Genes Genomics. 2022. Vol. 44(11). P. 1363-1374.
7. Genetic Variation in the TAS2R38 Bitter Taste Receptor and Smoking Behaviors / D.S. Risso, J. Kozlitina, E. Sainz, J. Gutierrez et al. // PLoS One. 2016. Vol. 11(10). e0164157.
8. Aoki M., Takao T., Takao K., Koike F., Suganuma N. Lower expressions of the human bitter taste receptor TAS2R in smokers: reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis // Tob. Induc. Dis. 2014. Vol.12(1). P. 12.

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

ОЦЕНКА ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ МОНОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХОБЛ НА ФОНЕ АКТИВАЦИИ КАНАЛА TRPV1

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется высокой распространенностью и является третьей причиной смертности в мире [1]. Основными этиологическими факторами заболевания являются курение табака и воздействие вредных частиц или газов. В

основе патогенеза ХОБЛ лежит окислительный стресс, воспаление, апоптоз и старение клеток [2]. ХОБЛ часто ассоциирована с нарушением фагоцитоза и эффероцитоза, что влечет за собой развитие персистирующего воспалительного процесса и частые бактериальные инфекции респираторного тракта. Учитывая ранее выявленную гиперэкспрессию TRPV1 на моноцитах и макрофагах больных ХОБЛ, а также возможность их эндогенной активации, представляется целесообразным оценить эффект данных катионных каналов на фагоцитарную активность этих клеток.

Цель работы – оценить влияние активации канала TRPV1 на фагоцитарную активность моноцитов периферической крови у больных ХОБЛ.

Материал и методы исследования. В исследование вошли 42 пациента с ХОБЛ (86% мужчин, средний возраст $63,0 \pm 1,08$ года, индекс курения $33,8 \pm 3,75$ пачка-лет) и 11 человек контрольной группы (73% мужчин, возраст $46,5 \pm 4,19$ лет, индекс курения $12,7 \pm 4,73$ пачка-лет; $p < 0,001$ для обоих показателей). В группе ХОБЛ распределение по степени тяжести было следующим: легкая – 5%, средняя – 27,5%, тяжелая – 57,5%, крайне тяжелая – 10%.

Из венозной крови исследуемых лиц выделяли мононуклеары на градиенте плотности (1,077 г/л). Полученные клетки замораживали в среде RPMI-1640 (Corning, США) с добавлением 40% бычьей фетальной сыворотки и 10% DMSO. С целью тестирования фагоцитарной активности использовали компетентные клетки *E.coli* XL1-Blue, трансформированные плазмидой pTurboGFP-B (Евроген, Россия) и экспрессирующие зеленый флуоресцентный белок. Бактериальные клетки инактивировали и фиксировали 2,5% глутаровым альдегидом в течение 30 мин, после чего дважды отмывали и ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере. После оттаивания замороженные мононуклеары отмывали и разделяли на две части. К первой добавляли растворитель DMSO в концентрации 0,1%, ко второй – агонист TRPV1 капсаицин до конечной концентрации 50 мкМ, после чего выдерживали 15 мин при 37°C. Спустя 15 мин к клеткам добавляли *E.coli*, инкубировали еще 15 мин при 37°C, после чего отмывали и анализировали на проточном цитометре SinoCyte (BioSino, КНР), регистрируя флуоресцентный сигнал на канале FITC. Результат выражали как процент положительно окрашенных клеток.

Результаты исследования. В результате проведенного исследования не было выявлено достоверных отличий в фагоцитарной активности клеток

между больными ХОБЛ и здоровыми добровольцами (78,6 (73,4-87,4) % против 84,8 (65,6-88,3) %, $p=0,77$). Капсаицин достоверно снижал фагоцитоз *E.coli* как у больных ХОБЛ (78,6 (73,4-87,4)% против 64,4 (55,9-71,8)%, $p<0,001$), так и среди лиц группы контроля (84,8 (65,6-88,3)% против 71,4 (65,7-74,0)%, $p<0,01$). При этом относительное снижение фагоцитоза в ответ на капсаицин среди больных ХОБЛ было более выраженным по сравнению с группой контроля (-17,5 (-24,9-(-13,1)) % против (-9,4 (-16,4-(-3,3)) %, $p=0,03$).

Таким образом, мы установили, что моноциты больных ХОБЛ не характеризуются существенными нарушениями активности фагоцитоза в условиях *in vitro*. При этом нарушения фагоцитоза апоптотических клеток и бактерий неоднократно обнаруживались в альвеолярных макрофагах больных ХОБЛ, а также в макрофагах, дифференцированных *in vitro* из моноцитов лиц, страдающих данным заболеванием [3], и были ассоциированы с повышенной частотой развития обострений [4].

Активация TRPV1 капсаицином достоверно подавляет фагоцитоз *E. coli* в обеих группах, подтверждая роль этого рецептора в регуляции иммунных функций моноцитов. Полученные данные согласуются с результатами исследования Toth B.I. et al., установившего ингибирующий эффект капсаицина на фагоцитоз бактерий дендритными клетками [5]. Повышенная экспрессия TRPV1 на моноцитах больных ХОБЛ может приводить к нарушению фагоцитоза *in vivo* в условиях хронической активации данных катионных каналов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD (Online), 2025. <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
2. MacNee W., Tudor R.M. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease I // Proc. Am. Thorac. Soc. 2009. Vol.6, Iss.6. P. 527-531.
3. Jubrail J., Kurian N., Niedergang F. Macrophage phagocytosis cracking the defect code in COPD // Biomed. J. 2017. Vol. 40, No. 6. P. 305-312.
4. Singh R., Belchamber K.B.R., Fenwick P.S., Chana K., Donaldson G., Wedzicha J.A., Barnes P.J., Donnelly L.E.; COPDMap consortium. Defective monocyte-derived macrophage phagocytosis is associated with exacerbation frequency in COPD // Respir. Res. 2021. Vol. 22, No. 1. P. 113.

5. Tóth B.I., Benko S., Szöllosi A.G., Kovács L., Rajnavölgyi E., Bíró T. Transient receptor potential vanilloid-1 signaling inhibits differentiation and activation of human dendritic cells // FEBS Lett. 2009. Vol. 583, No. 10. P. 1619-1624.

А.Б. Пирогов, 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*

ИНТЕРЛЕЙКИН-8 КАК ИНДИКАТОР ИММУНОРЕГУЛЯТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЭОЗИНОФИЛОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Введение. Интерлейкину-8 (*CXCL8/IL-8*), опосредующему активацию и миграцию нейтрофилов из периферической крови в ткани, отводится одна из ключевых ролей в инициации воспаления при развитии вирусных, инфекционно-аллергических и аллергических заболеваний легких, таких, как бронхиальная астма (БА) [2, 3]. С целью регуляции иммунного ответа в экспрессии IL-8 и, следовательно, рекрутинге нейтрофилов активно участвуют эозинофилы [1], представляющие собой основной клеточный субстрат для аллергического воспаления дыхательных путей у астматиков. Быстрота высвобождения IL-8 обусловлена способностью эозинофилов синтезировать цитокины и хемокины *de novo*, секретируя их в экстрацеллюлярное пространство путем дегрануляции, с мобилизацией тубуловезикулярной системы мембранного переноса и образованием секреторных пузырьков, а также в результате цитолиза [1].

Цель исследования. Оценить уровень содержания IL-8 в качестве возможного индикатора иммунорегуляторной функции эозинофилов дыхательных путей у больных БА средней степени тяжести.

Материал и методы. В основную группу (1 группа, n=21) вошли пациенты с диагнозом БА средней степени тяжести с частичным контролем над симптомами заболевания. Группу сравнения составили больные БА с интермиттирующим течением болезни (2 группа, n=15). Дизайн исследова-

ния включал анкетирование больных по вопроснику Asthma Control Test (ACT); исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии на аппарате Easy on-PC (nidd Medizintechnik AG, Швейцария) с проверкой на обратимость обструкции ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{бл}}$, в %) после ингаляции сальбутамола; сбор конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) с целью измерения содержания IL-8 (фг/мл) методом мультиплексного анализа на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson, США) с использованием набора LEGENDplex™ Human T Helper Cytokine Panels Version 2, следуя протоколу производителя.

Результаты. Согласно результатам ACT, больные обеих групп не различались по уровню контроля над астмой: $21,4 \pm 0,6$ и $21,0 \pm 1,0$ баллов, соответственно. Больные 1 группы имели более значимые нарушения бронхиальной проходимости, чем пациенты группы сравнения: ОФВ_1 $83,3 \pm 3,3$ и $103,7 \pm 4,1\%$ долж. ($p=0,0004$); $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ $68,1 \pm 2,1$ и $79,9 \pm 2,6\%$ ($p=0,0009$); СОС_{25-75} $48,6 \pm 3,8$ и $85,2 \pm 7,8\%$ долж. ($p=0,0006$), и более выраженный ответ на пробу с бронхолитиком ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{бл}}$) $14,6 \pm 3,1$ и $5,3 \pm 1,7\%$, соответственно ($p=0,023$). Обращает на себя внимание, что при явных различиях в функции внешнего дыхания и реакции дыхательных путей на сальбутамола, свидетельствующей о высокой лабильности бронхов у пациентов 1 группы, содержание IL-8 в КВВ значимо не отличалось от группы сравнения и составляло $93,6(78,4; 253,7)$ и $126,5(99,5; 146,7)$ фг/мл, соответственно. У больных 1 группы была найдена тесная корреляционная связь между IL-8 в КВВ и $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ ($\rho=-0,54$; $p=0,04$), а также между IL-8 и $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{бл}}$ ($\rho=0,47$; $p=0,03$), у больных 2 группы прослеживалась зависимость между IL-8 и ОФВ_1 ($\rho=-0,64$; $p=0,02$).

Выводы. Полученные значения IL-8, не имеющие различий в обследованных группах больных БА, свидетельствуют о высокой вовлеченности эозинофилов, обладающих способностью к генерации данного цитокина, с целью участия в реализации IL-8-индуцированной хемоаттракции нейтрофилов. Помимо этого, IL-8 может служить не только индикатором иммунорегуляторной активности эозинофилов, связанной с экзоцитозом экспрессируемого цитокина, но и фактором риска прогрессирования воспаления с развитием тяжелых обострений, которые не исключены даже при лёгком течении болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davoine F., Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth fac-

tors: emerging roles in immunity // Front. Immunol. 2014. Vol. 5: 570. doi: 10.3389/fimmu.2014.00570

2. Puthothu B., Krueger M., Heinze J., Forster J., Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections // Clin. Mol. Allergy. 2006. Vol. 4: 2. doi: 10.1186/1476-7961-4-2

3. Stemmler S., Arinir U., Klein W., Rohde G, Hoffjan S., Wirkus N., Reinitz-Rademacher K., Bufe A., Schultze-Werninghaus G., Epplen J.T. Association of interleukin-8 receptor alpha polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease and asthma // Genes Immun. 2005. Vol. 6, №3. P. 225-230. doi: 10.1038/sj.gene.6364181

УДК 577.352.53:576.311.347.3:616- 002-008.953-092:616.24-036.12-02

И.Ю. Сугайло, канд. мед. наук; **Д.Е. Наумов**, канд. мед. наук; **А.В. Конев**

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

ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МОНО- НУКЛЕАРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

Введение. Известно, что на внутренней мембране митохондрий происходит процесс окислительного фосфорилирования, в результате чего образуется универсальный источник энергии – аденозинтрифосфат (АТФ), а побочным и неотъемлемым продуктом этих процессов являются активные формы кислорода (АФК). Разность протонного и электрохимического потенциалов на внутренней мембране митохондрий, называемая мембранным потенциалом митохондрий (МПМ), очень важна для поддержания гомеостаза энергетических процессов, то есть постоянства выработки АТФ и АФК в соответствии с потребностями клетки [1]. Согласно некоторым данным, для больных ХОБЛ может быть характерна митохондриальная дисфункция [2], однако ранее мы установили, что при данном заболевании МПМ в лейкоцитах, напротив, повышен и закономерно сочетается с увеличенной продукцией АФК [3,4]. В настоящем исследовании мы решили уточнить ранее полу-

ченный результат, проведя непосредственное измерение уровня АТФ в клетках больных ХОБЛ и здоровых лиц без бронхиальной обструкции.

Цель – проанализировать МПМ и содержание АТФ в мононуклеарах периферической крови больных ХОБЛ с различной степенью бронхиальной обструкции.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 42 больных ХОБЛ (85% – курильщики) и 11 лиц контрольной группы (45% – курильщики), не имевших бронхиальной обструкции. Возраст лиц в обследованных группах составил $63,0 \pm 1,08$ лет и $46,5 \pm 4,19$ лет соответственно ($p < 0,001$), индекс курения – $33,8 \pm 3,75$ и $12,7 \pm 4,73$ пачка-лет соответственно ($p < 0,001$). Среди обследуемых преобладали мужчины: 86% в группе больных ХОБЛ и 73% в контрольной группе. Большинство больных ХОБЛ имели среднюю (27,5%) и тяжелую (57,5%) степень заболевания, у 5% и 10% отмечалась легкая и крайне тяжелая ХОБЛ соответственно.

Всем испытуемым проводили спирометрическое исследование на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария). Мононуклеары выделяли из венозной крови методом центрифугирования на градиенте плотности фикола. МПМ определяли методом проточной цитометрии с использованием ратиометрического катионного карбонилцианинового красителя JC-1 (ООО «Люмипроб РУС», Россия). JC-1 добавляли в концентрации 1 мкг/мл, инкубировали 15 минут в темноте при комнатной температуре, после чего анализировали на проточном цитометре. Параллельно вели цитометрический подсчет клеток для последующего нормирования АТФ. Определение количества внутриклеточного АТФ проводили с использованием коммерческих наборов StayBrite Highly Stable ATP Bioluminescence Assay Kit (BioVision, США) методом люминометрии. Полученные значения количества АТФ в каждом образце (в фмоль) нормировали на количество клеток, взятых для анализа, вычисляя среднее содержание АТФ на одну клетку. Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Все данные представлены в формате Me (Q1-Q3) – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий выполняли с помощью критерия U Манна-Уитни. В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Результаты исследования. Мы не обнаружили значимых различий в МПМ в лимфоцитах или моноцитах между пациентами с ХОБЛ и контрольной группой. В то же время уровень АТФ в мононуклеарах больных

ХОБЛ был значимо выше по сравнению с здоровыми лицами без бронхиальной обструкции (табл. 1).

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

	Больные ХОБЛ	Группа контроля	Значимость (р)
МПМ (лимфоциты)	0,60 (0,41-0,79)	0,63 (0,56-1,20)	0,31
МПМ (моноциты)	0,21 (0,14-0,32)	0,31 (0,21-0,45)	0,12
АТФ, фмоль/кл.	0,96 (0,36-1,79)	0,14 (0,11-0,21)	0,001

Уровни АТФ и МПМ в клетках не зависели от стажа курения, его продолжительности или степени выраженности симптомов ХОБЛ по тесту COPD assessment test (CAT). При этом были выявлены различия МПМ у пациентов с разной степенью бронхиальной обструкции (табл. 2): у больных с тяжелыми и крайне тяжелыми нарушениями бронхиальной проходимости показатели МПМ в лимфоцитах и моноцитах были значительно ниже по сравнению с теми, у кого обструкция была легкой или средней степени. Различия в МПМ не сопровождалась нарушением синтеза АТФ.

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

	ОФВ ₁ ≥50%	ОФВ ₁ <50%	Значимость (р)
МПМ (лимфоциты)	0,69 (0,64-0,86)	0,51 (0,35-0,61)	0,004
МПМ (моноциты)	0,28 (0,21-0,37)	0,18 (0,13-0,29)	0,015
АТФ, фмоль/кл.	0,69 (0,36-1,00)	1,29 (0,37-1,89)	0,32

Вывод. Мы подтвердили отсутствие признаков энергетического дефицита в мононуклеарах пациентов с ХОБЛ, напротив – для ХОБЛ был характерен повышенный энергообмен. Несмотря на то, что у больных с тяжелыми и крайне тяжелыми нарушениями вентиляционной функции легких МПМ был снижен, это не оказывало влияния на уровень синтеза АТФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Функциональная значимость митохондриального мембранного потенциала / Л.Д. Зорова, В.А. Попков, Е.Ю. Плотноков, Д.Н. Силачев, И.Б.Певзнер, С.С. Янкаускас, С.Д. Зоров, В.А. Бабенко, Д.Б. Зоров // Биологические мембраны. 2017. Т. 34 (6). С.93-100. <https://doi.org/10.7868/S0233475517060020>

2. Li CL, Liu JF, Liu SF. Mitochondrial Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Unraveling the Molecular Nexus. // Biomedicines. 2024 Vol. 12(4). P. 814. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040814>

3. Сугайло И.Ю., Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Котова О.О., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Состояние мембранного потенциала митохондрий в лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.25-35. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-89-25-35>

4. Котова О.О., Гассан Д.А., Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Оксидативный стресс в лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.62–70. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-62-70>

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

ДИСФУНКЦИЯ ПОЧЕК И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ РИСКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Стратегически важной национальной целью современного отечественного здравоохранения является достижение устойчивого естественного роста численности населения Российской Федерации и повышение ожидаемой продолжительности жизни. Однако, по данным Федеральной службы государственной статистики, в последние годы отмечается значительный рост заболеваемости граждан России социально-значимыми хроническими неинфекционными заболеваниями, среди которых лидируют болезни системы кровообращения, респираторного тракта и новообразования, при этом бесспорным лидером по числу случаев и длительности временной нетрудоспособности из всех причин являются патологии дыхательной системы [4]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характе-

ризирующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов.

Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз [6, 9]. Чаще всего ХОБЛ сочетается с сердечнососудистыми заболеваниями [1, 2], характеризующимися как одна из главенствующих причин смертности при явлениях бронхообструкции [3]. По данным современной литературы, порядка 48-51% больных ХОБЛ имеют более одной кардиоваскулярной патологии [1, 11], при этом доказано, что чаще заболевания сердечнососудистой системы развивается уже на фоне существующей ХОБЛ, а не наоборот [7]. В последние годы все чаще исследователи акцентируют внимание на том факте, что важным звеном в формировании кардио-васкулярного риска при ХОБЛ является почечная дисфункция [8, 12]. В настоящее время идет процесс активного накопления знаний об особенностях развития и течения феномена пульмо-рено-кардиального континуума у лиц с ХОБЛ, что и определило актуальность проводимого нами исследования.

Цель работы: изучить особенности формирования кардиоваскулярного риска при ХОБЛ с учетом функционального состояния почек.

Материалы и методы. Проводимое нами клиническое выборочное контролируемое исследование было наблюдательным и носило проспективный характер. В исследование включили 96 больных ХОБЛ средней степени тяжести или тяжелой (92,7% – мужчины), получавших лечение в стационарных условиях в отделениях пульмонологического профиля ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ» и ДНЦ ФПД в связи с обострением заболевания. От каждого участника в письменном виде было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения являлись возраст старше 60 лет, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета и иных патологий, способных оказывать независимое от ХОБЛ значимое влияние на функциональное состояние почек или препятствующих полноценному проведению обследования участников. Возраст участников в общей когорте составил 57[55;60] лет, а длительность ХОБЛ – 11[8;20] лет. Курильщиками являлись 90,6% участников, индекс курящего человека равнялся 30,0[16,0;40,0] пачка/лет. ХОБЛ с редкими обострениями имели 43 пациента, частыми обострениями заболевания страдали 53 человека.

Исследование имело три контрольные точки: обследование участников производили в момент включения лица в исследование, через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения. В 1-й контрольной точке участникам выполнялся основной спектр запланированных общеклинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, позволяющих составить характеристику обследуемого контингента, а так же оценить функциональное состояние почек с помощью различных методик, основными из которых являлись изучение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по уровню креатинина и уровня суточной альбуминурии. Во 2-й контрольной точке производилось повторное изучение показателей функции почек, установление диагноза хронической болезни почек (ХБП) и разделение пациентов на 2 группы: группа 1 – пациенты с фенотипом «ХОБЛ без ХБП» и группа 2 – пациенты с фенотипом «ХОБЛ с ХБП».

В 3-й контрольной точке в обеих группах оценивали следующие показатели сердечно-сосудистой системы: эхокардиографические параметры миокарда левого желудочка сердца (МЛЖ), показатели артериальной ригидности, оценённые с применением методики сфигмографии, характер и частоту возникновения острых фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых катастроф (прогрессирующая стенокардия, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий, желудочковые экстрасистолы 2-3 класса, пароксизмальная тахикардия), развившихся в течение периода наблюдения в группах больных ХОБЛ. Данные о перенесенных острых кардиоваскулярных событиях оценивались ретроспективно согласно медицинской документации. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием классических методик.

Результаты и обсуждение

При изучении частоты встречаемости фенотипа «ХОБЛ и ХБП» путем оценки скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина и уровня суточной альбуминурии в 1-ой и 2-ой контрольных точках, мы обнаружили, что признаки, достаточные для установления диагноза ХБП, имеются у 44% обследованных. Данные пациенты были объединены в группу пациентов с фенотипом «ХОБЛ с ХБП» (группа 2, n=42). Участников исследования, у которых ХБП в ходе динамической оценки состояния ренальной функции не была выявлена, определили в группу с фенотипом «ХОБЛ без ХБП» (группа 1, n=54). При этом стоит отметить, что случаев ХБП с резким и критическим снижением СКФ у обследованных нами пациентов не зафиксировано,

в то же время С3а и С3b – стадии ХБП, характеризующиеся значимым снижением СКФ до 59-30 мл/мин/1,73 м² обнаружались у 17% участников. Большая же часть лиц с верифицированной ХБП (27%) имели сохранную СКФ и характеризовались лишь наличием повышенных значений альбуминурии.

В ходе оценки влияния функционального состояния почек на сердечно-сосудистую систему в итоговой контрольной точке (12 месяцев от начала наблюдения) мы обнаружили, что 52% от всех пациентов с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» имеют усиление артериальной ригидности, в то время как у больных ХОБЛ без ХБП повышенная артериальная ригидность регистрируется лишь в 31% случаев ($p=0,04$). При этом интересен тот факт, что показатели скорости распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП с СКФ <60 мл/мин./1,73м² были достоверно выше (10,1[9,4;10,9] м/с), чем у участников с ХОБЛ и ХБП с СКФ ≥60 мл/мин./1,73м² (8,9[7,3;10,1] м/с, $p=0,04$).

Среди пациентов из общей когорты больных ХОБЛ у 44% имелись эхокардиографические признаки гипертрофии миокарда левого желудочка сердца (у подавляющего большинства – концентрический вариант). Выявлено, что гипертрофия МЛЖ у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП встречается в 6,5 раз чаще, чем при ХОБЛ без ХБП. Обнаруженные нами закономерности не противоречили данным имеющихся исследований, так же указывающих, что даже при отсутствии явных сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с ХОБЛ могут выявляться нарушения геометрии левого желудочка сердца, усиление артериальной ригидности [5, 10], которые, согласно современным рекомендациям, являются факторами, влияющими на сердечно-сосудистый риск.

Оценка числа и вариантов острых сердечно-сосудистых событий, перенесенных пациентами за 12 месяцев наблюдения показала, что кардиоваскулярные катастрофы были зарегистрированы как у лиц с фенотипом «ХОБЛ и ХБП», так и у пациентов, имеющих только лишь ХОБЛ. Однако, чаще они возникают у больных ХОБЛ, имеющих ХБП, нежели у пациентов только лишь с бронхообструктивной патологией ($p=0,008$).

Таким образом, Результаты нашего исследования укладываются в современное понятие пульмо-ренального континуума и указывают на важность динамической оценки функции почек у лиц с ХОБЛ как предиктора повышенного сердечно-сосудистого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием данных регионального электронного регистра больных / К.Н. Беккер, 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.
2. Анализ электронного клинического регистра больных хронической обструктивной болезнью легких: эффективность динамического наблюдения и различных программ лечения / В.Ю. Мишланов, И.В. Шубин, К.Н. Беккер и др. // Терапевтический архив. 2019. №1. С.78-83. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000034.
3. Влияние сопутствующих сердечнососудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких / В.В. Гайнитдинова, С.Н. Авдеев, Г.В. Неклюдова и др. // Пульмонология. 2019. Т.29, №1. С.35-42. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42.
4. Здравоохранение в России. 2023: Стат. сб. /Росстат. М., 2023. 179 с.
5. 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. Вып.67. С.31-36. DOI: 10.12737/article_5a9f273cb8bdc0.80232446.
6. Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Клинико-функциональный портрет пациента с фенотипом хронической обструктивной болезни легких без частых обострений // Вестник современной клинической медицины. 2022. Т. 15, Вып. 1. С.62-67. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).62-67.
7. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.Ю. Григорьева, М.В. Майорова, М.Е. Королёва, М.О. Самолюк // Терапевтический архив. 2019. №1. С. 43-47. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000027.
8. Albuminuria, lung function decline, and risk of incident chronic obstructive pulmonary disease / E.C. Oelsner, P.P. Balte, M.E. Grams et al. // Am J Respir Crit Care Med. 2019. №199(3). P. 321-332. DOI: 10.1164/rccm.201803-0402OC.
9. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2025 report). 2025 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease? Inc. <https://goldcopd.org>

10. Left ventricular structure and remodeling in patients with COPD / G. Pelà, M.L. Calzi, S. Pinelli et al. // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016. N 11. P. 1015-1022. DOI: 10.2147/COPD.S102831.

11. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD audit / S. Hartl, J. Luis Lopez-Campos, F. Pozo-Rodriguez et al. // Eur Respir J. 2016. N 47. P.113-121. DOI:10.1183/13993003.01391-2014.

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

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

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Введение. Проблема сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и метаболического синдрома является дискуссионной. На сегодняшний день по данным Всемирной организации здравоохранения ХОБЛ занимает 4-е место среди причин смертности населения земного шара. Отмечается высокая распространенность ХОБЛ у лиц старше 50 лет [1, 2, 3, 4]. У больных с ХОБЛ наблюдается возрастание числа случаев смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы, что позволяет предполагать важную роль сосудистых катастроф в патогенезе фатальных обострений ХОБЛ [1, 3, 4]. Среди многочисленных сопутствующих ХОБЛ заболеваний на сегодняшний день рассматриваются сердечно-сосудистая патология, абдоминальное ожирение и дислипидемия [3, 4]. Висцеральное ожирение патогенетически связано с ХОБЛ, его распространенность у пациентов с ХОБЛ может достигать более 50%. Увеличение распространенности случаев абдоминального ожирения среди больных ХОБЛ может быть связано с уменьшением физической активности, курением, снижением чув-

ствительности к инсулину [1, 3, 4]. Изучение состояния гемодинамики магистральных сосудов при ХОБЛ, ассоциированной с абдоминальным ожирением, позволит совершенствовать методы профилактики и лечения осложнений данной нозологии.

Целью работы является изучение влияния адипокинов (лептина, адипонектина, резистина) и витамина D на особенности клинико-функционального течения ХОБЛ и метаболического синдрома и их взаимосвязь с показателями артериальной ригидности и медиаторами воспаления.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 93 пациента с ХОБЛ группы В (GOLD, 2021). 1-я группа включала 49 больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом; средний возраст составил $53,4 \pm 1,17$ года; мужчин было 61,7 %, женщин – 38,3%; индекс массы тела – $36,31 \pm 2,71$ 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. Для интерпретации влияния ХОБЛ на повседневную жизнь больными заполнялся опросник САТ и модифицированная шкала Комитета медицинских исследований (mMRC). С целью определения прогноза пациентов с ХОБЛ определяли индекс BODE, включающий оценку объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), mMRC, индекс массы тела. Концентрация лептина, резистина, витамина D, адипонектина, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) исследовались в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов ELISA.

Для оценки эластических свойств артерий и аорты определяли показатели ригидности сосудистой стенки с помощью автоматического сфигмографа и «VaSera VS-1000». Исследовали каротидно-бедренную скорость пульсовой волны (PWV-аорта), правый и левый сердечно-сосудистый индекс (соответственно R-CAVI и L-CAVI), индексы аугментации (AI) на сонной артерии (C-AI) и правой плечевой артерии (R-AI).

В контрольную группу вошли 19 здоровых добровольцев с нормальными антропометрическими данными. Для статистической обработки полученного материала использовали параметрические и непараметрические методы. С помощью одновыборочного теста Шапиро-Уилка уточняли, подчиняется ли данная выборка нормальному закону распределения. Метод Пирсона применяли для определения коэффициента корреляции.

Результаты исследования. У пациентов 1-й группы уровень лептина был достоверно выше, чем во 2-й группе – $25,47$ ($20,26; 32,04$) нмоль/мл. В

1-й группе отмечалась тенденция к увеличению числа больных с мокротой слизисто-гнойного характера и достоверное увеличение пациентов с выраженной одышкой. Согласно балльной оценке симптомов в 1-й группе, по отношению к 2-й группе сравнения, выраженность кашля, мокроты, одышки была существенно выше. По данным спирометрии в 1-й группе пациентов наблюдалось достоверное уменьшение показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до 64,37 (59,38;70,42)% и тенденция к снижению ОФВ1, что можно объяснить снижением возможности легких к полному расправлению и созданием необходимости усиленного дыхания в результате избыточного отложения жировой ткани в области грудной клетки и внутригрудного пространства [4]. Выраженность одышки коррелировала с изменениями лептина и интерлейкина (ИЛ)-6 ($r = 0,69$; $p = 0,003$ и $r = 0,58$; $p = 0,007$).

Таким образом, для симптомокомплекса нарушений дыхания при коморбидном течении ХОБЛ и метаболического синдрома характерны уменьшение легочных объемов и артериальная гипоксемия. Частота обострений в 1-й группе пациентов коррелировала с уровнем С-реактивного белка, уровнем витамина D и индексом массы тела ($r = 0,69$; $p = 0,003$, $r = 0,58$; $p = 0,007$ и $r = 0,71$; $p = 0,001$), что дает возможность предполагать активизацию воспаления при ХОБЛ в ее сочетании с дефицитом витамина D и абдоминальным ожирением. Повышенная продукция интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) способствует снижению чувствительности к инсулину. Кроме того, установлено, что содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 коррелировало с частотой обострений за год и длительностью течения ХОБЛ. У 61,6% обследованных 1-й группы и у 41,6% обследованных 2-й группы зарегистрирован повышенный уровень С-реактивного белка. Внутригрупповой анализ показал, что концентрации биомаркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции были выше у пациентов 1-й группы.

Доказано, что у лиц с абдоминальным ожирением возрастает потребность в кислороде за счет прогрессирования сердечной и дыхательной недостаточности, работа дыхательных мышц компенсаторно становится более интенсивной, что приводит к нарастанию выраженности одышки [1, 4]. Ухудшение клинического течения связано с эффектами лептина, резистина. Нами выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь в 1-й группе между уровнем адипонектина и ФНО- α ($-0,67$; $p = 0,04$), уровнем индекса инсулинорезистентности ($-0,69$; $p = 0,05$), позволяющая делать предположения

о защитной роли данного цитокина на инсулинорезистентность. Наши данные согласуются с данными ряда исследователей о протекторном действии адипонектина в отношении развития атеросклероза через подавление сосудистого воспаления, снижение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. Установлено, что резистин, напротив, способствует развитию инсулинорезистентности [1, 3].

В ходе исследования установлено, что повышение основных показателей артериальной ригидности в 1-й группе пациентов ассоциировалось с показателями системного воспаления и адипокинами. Так, обнаружены достоверные положительные связи средней силы между PWV-аорта и витамином D ($r=0,96$; $p<0,05$), лептином ($r=0,97$; $p<0,05$), индексом висцерального ожирения ($r=0,94$; $p<0,05$) и сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF ($r=0,91$; $p<0,05$).

При ожирении секретируемые жировой тканью, преимущественно в избытке, адипоцитокины и медиаторы воспаления (лептин, ФНО- α , адипонектин, ИЛ-6 и 8) могут способствовать развитию инсулинорезистентности, усугубляя процессы ангиогенеза и атерогенеза. В целом, полученные нами результаты согласуются с данными ряда исследователей, по мнению которых нехватка витамина D, активность системного воспаления выступают в качестве предикторов увеличения артериальной жесткости у данной категории больных. Нами установлена умеренная корреляция PWV-аорта с показателем жировой массы и индексом массы тела (соответственно $r=0,97$; $p<0,05$ и $r=0,93$; $p<0,05$). В нашем исследовании показатель PWV-аорта в основной группе пациентов прямо коррелирует с уровнем С-реактивного белка ($r=-0,91$; $p<0,05$).

Сочетание ХОБЛ и компонентов метаболического синдрома приводят к снижению легочной функции, о чем свидетельствует снижение спирометрических показателей и уменьшение дистанции, пройденной при проведении теста с 6-минутной ходьбой.

Таким образом, сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей исследуемых групп пациентов позволяет предположить значимое патогенетическое влияние уровней витамина D и гормонов жировой ткани на коморбидное течение ХОБЛ и метаболического синдрома в виде учащения частоты обострений ХОБЛ, снижения скоростных и объемных спирометрических параметров, повышения выраженности одышки и снижения толерантности к физической нагрузке и увеличения показателей кардиометаболического риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году / О.М. Драпкина, А.В. Концевая, Д.К. Муканеева, М.И. Смирнова, А.А. Анциферова, М.М. Лукьянов, А.О. Мырзаматова, Г.И. Моховиков, М.Б. Худяков, С.Н. Авдеев // Пульмонология. 2022. №2(4). С. 507-516. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516>.
2. Кытикова О.А., Антонюк М.В. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. 2021. Т. 18. С. 303-312.
3. Осипов Д.А., Купаев В.И. Витамин D и хроническая обструктивная болезнь легких. Современный взгляд на проблему // Практическая пульмонология. 2019. Т. 3. С. 25-27.
4. 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.

И.Г. Меньшикова¹, д-р мед. наук, **Е.В. Магалис**¹, канд. мед. наук,
И.В. Скляр¹, канд. мед. наук, **М.А. Лоевец**², **Т.С. Орлова**², **В.В. Рязанов**²

¹Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск,

²ГБУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница»

СОСТОЯНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются распространенными заболеваниями сердечно-сосудистой системы и органов дыхания соответственно [2, 4]. Эти заболевания часто сочетаются друг с другом, что создает дополнительные трудности в диагностике и лечении [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 30% пациентов с АГ также страдают от

ХОБЛ, и наоборот, примерно 20% больных ХОБЛ имеют повышенное артериальное давление [3]. Почечная гемодинамика играет важную роль в развитии и прогрессировании как АГ, так и ХОБЛ [1,3]. Нарушение кровоснабжения почек ведет к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что способствует повышению артериального давления. Это связано с увеличением объема циркулирующей крови и задержкой натрия и воды в организме [3]. В свою очередь, нарушение функции почек может привести к развитию гипоксии тканей, включая легочную ткань, что усугубляет течение ХОБЛ. Кроме того, хроническое воспаление, характерное для ХОБЛ, вызывает повреждение эндотелия сосудов, включая почечные артерии, что дополнительно нарушает кровообращение в почках и усиливает гипертонию [1, 3]. Таким образом, существует двусторонняя связь между нарушением почечной гемодинамики и развитием обоих заболеваний [2, 4].

Целью работы является оценка состояния почечной гемодинамики у пациентов АГ и ХОБЛ.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 70 пациентов ХОБЛ. Среди обследованных преобладали мужчины 68,6%, женщин было 31,4%. Средний возраст пациентов составил $67,3 \pm 1,9$ лет. Для изучения особенностей почечной гемодинамики пациенты были разделены на 2 группы: в 1 группу вошли 43 пациента ХОБЛ, во 2 группу – 27 пациентов АГ и ХОБЛ. Контрольную группу составили 20 некурящих добровольцев без патологии легких сопоставимых по полу и возрасту.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование (клинический, биохимический анализы крови, анализ мокроты, газовый состав артериализованной крови, КТ, ЭКГ, исследование функции внешнего дыхания). Ультразвуковые исследования осуществляли на аппарате Xario (Toshiba, Япония), оснащенном мультиточечными датчиками. Для исследования кровотока в почечных артериях (ПА) использовали сканирование в двухмерном режиме, ультразвуковую доплерографию в импульсно-волновом режиме, цветное доплеровское картирование потоков по скорости. Определяли скорость кровотока на различных уровнях почечных артерий: максимальную систолическую (V_{max}), конечную диастолическую (V_{min}), резистивный и пульсационный индекс (RI и PI). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA версия 10.0 для Windows. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Результаты исследования и их обсуждение

В 1-й группе больных при исследовании почечного кровотока зарегистрировано снижение диастолической скорости в дуговых и междолевых артериях соответственно до $0,08 \pm 0,02$ м/с ($p < 0,05$) и до $0,10 \pm 0,02$ м/с ($p < 0,05$), что привело к достоверному увеличению пульсационного индекса в дуговых артериях до $1,26 \pm 0,08$ ($p < 0,05$), в междолевых – до $1,23 \pm 0,07$ ($p < 0,05$), что свидетельствовало об ухудшении почечного кровотока за счет гипертонуса сосудов в дистальных отделах почечных артерий. При этом также наблюдалась тенденция к увеличению резистивного индекса и систоло-диастолического соотношения скоростей соответственно в дуговых артериях до $0,67 \pm 0,06$ ($p > 0,05$) и до $3,12 \pm 0,44$ ($p > 0,05$), в междолевых артериях – до $0,65 \pm 0,04$ ($p > 0,05$) и до $2,82 \pm 0,29$ ($p > 0,05$).

У пациентов 1-й группы выявлялась тенденция к снижению абсолютных значений скоростей систолического ($0,66 \pm 0,07$ м/с, $p > 0,05$) и диастолического потоков ($0,24 \pm 0,03$ м/с, $p > 0,05$) в основном стволе ПА (рис. 1), а также умеренное снижение систолического до $0,45$ м/с $\pm 0,04$ м/с ($p > 0,05$) и диастолического потоков – до $0,16 \pm 0,03$ м/с ($p > 0,05$) в сегментарных ветвях почечной артерии (рис. 1).

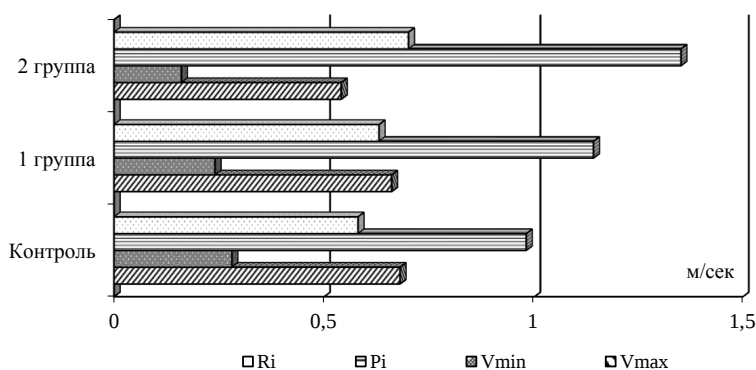


Рис. 1 – Характеристика гемодинамики в основном стволе ПА

Во 2-й группе пациентов ХОБЛ и АГ при изучении перфузии почек в режиме импульсного и цветового доплеровского картирования у данных больных в дуговых и междолевых артериях отмечалось снижение скорости не только диастолического потока, но и систолического, наблюдалось уве-

личение резистивного и пульсационного индексов, систоло-диастолического соотношения скоростей. Следует отметить, что показатели P_i , R_i имели достоверное отличие с данными показателями больных 1-й группы. Характерным для пациентов ХОБЛ и АГ явилось уменьшение интенсивности потока в систолу и диастолу не только в дуговых и междолевых ПА, но и в сегментарных артериях, в основном стволе почечной артерии. При этом $V_{\max}$ в сегментарной артерии (рис. 2) составила $0,39 \pm 0,02$ м/с ($p < 0,05$). В основном стволе ПА – $0,54 \pm 0,04$ м/с ($p < 0,05$), $V_{\min}$ соответственно $0,11 \pm 0,02$ м/с ($p < 0,01$) и $0,16 \pm 0,03$ м/с ($p < 0,01$). Также наблюдалось увеличение R_i , P_i (рис. 1), что свидетельствовало о нарушении кровотока и повышении сосудистого сопротивления на всех уровнях почечной артерии.

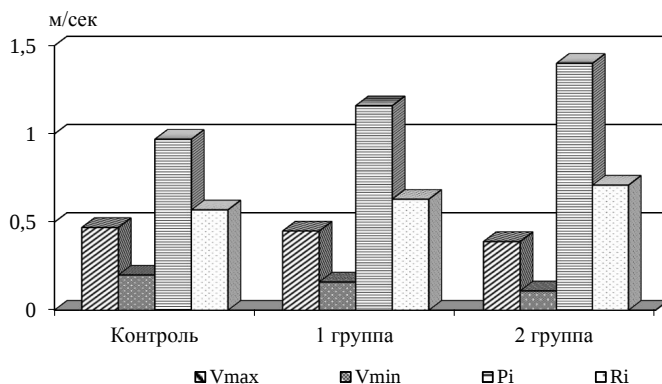


Рис. 2 – Характеристика гемодинамики в сегментарных ПА

Следовательно, результаты проведенного исследования позволили проследить развитие изменений почечной гемодинамики у пациентов ХОБЛ и АГ. Было установлено, что у пациентов ХОБЛ наблюдается снижение конечной диастолической скорости, увеличение пульсационного индекса в дистальном отделе (междолевых и дуговых артериях). Наиболее чувствительными оказались конечная диастолическая скорость кровотока и пульсационный индекс. При этом достоверных изменений гемодинамики в основном стволе почечной артерии и сегментарных артериях не отмечалось.

У пациентов ХОБЛ и АГ выявлялось снижение скоростных показателей как в систолу, так и в диастолу, увеличение пульсационного и резистив-

ного индексов, а также систоло-диастолического соотношения скоростей на всех уровнях почечной артерии.

Выводы. Таким образом, дуплексное сканирование с цветовым доплеровским картированием почечных и внутрипочечных артерий позволяет выявить нарушения почечного кровотока у коморбидных больных ХОБЛ, что повышает точность диагностики развития хронической сердечной недостаточности у данных больных. При этом уменьшение диастолической скорости, увеличение пульсационного индекса в междолевых и дуговых артериях являются критериями ранних нарушений почечной гемодинамики у больных ХОБЛ до появления клинических симптомов сердечной недостаточности.

Высокая резистивность почечных сосудов служит предиктором быстрого прогрессирования почечной недостаточности и ускоренного старения органа, что может привести к увеличению риска госпитализаций и смерти от сердечно-сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батюшин М.М. Хроническая обструктивная болезнь почек: современное состояние проблемы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020. № 316 (6). С. 938-947.
2. Клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких». Российское респираторное общество. 2024. <https://diseases.medelement.com/disease/хроническая-обструктивная-болезнь-легких-кр-рф-2024/18404>
3. Полозова Э.И., Скворцов В.В. и др. Коморбидный больной с артериальной гипертензией: сложности диагностики и лечения // Медицинский совет. 2021. № 21 (2). С. 7-15. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-7-15>
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>

А.А. Григоренко^{1,2}, д-р мед. наук; **В.В. Войцеховский²**, д-р мед. наук;
С.Н. Рошин¹, канд. мед. наук

¹ ГАУЗ АО Амурский областной онкологический диспансер, г. Благовещенск

² Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Введение. Меланома – злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов – пигментных клеток, продуцирующих меланин [1]. В большинстве случаев меланома первично локализуется на коже, значительно реже может поражать первично другие органы – сетчатку глаза, слизистые оболочки полости рта и верхних дыхательных путей, вульву, влагалище, шейку матки, аноректальную область, желудок, желчный пузырь, легкие [2]. Меланома – одна из наиболее злокачественных опухолей человека, метастазирующая во все органы [1]. Считается, что поражение нижних дыхательных путей опухолью из меланинообразующей ткани может быть только метастатическим, однако в последние годы все чаще появляются публикации о первичных меланомах бронхов и легких [3-5]. Окончательный диагноз помогают установить гистологическое и иммуногистохимическое исследования.

Целью работы является демонстрация наблюдения из личной практики авторов меланомы с поражением легкого, внутригрудных и периферических лимфатических узлов и головного мозга.

Результаты. Пациентка Ж., 28 лет. На профилактическом осмотре в феврале 2020 года при флюорографическом исследовании выявлено образование верхней доли левого лёгкого. Проконсультирована фтизиатром: данных за туберкулёз нет. Выполнена КТ ОГК: сосудистое образование верхнедолевого бронха слева. В сентябре 2020 года появилось кровохарканье. В октябре 2020 года в Амурской областной клинической больнице выполнена операция - торакотомия слева, верхняя лобэктомия. Гистологическое заключение от 02 ноября 2020 года: в ткани легкого опухоль представлена эпителиоидно-веретеновидными клетками миоидного типа с эозинофильной цитоплазмой, формирующие пучки и солидные поля, картина соответствует лейомиосаркоме. Гистологические препараты были проконсультированы в патологоанатомическом отделении Амурского областного онкологического диспансера 10 ноября 2020 года: в готовых гистологических препаратах в ткани лёгкого эпителиоидно-веретенноклеточная опухоль с формированием

железистоподобных и солидных структур; в 2 лимфатических узлах гиперплазия лимфоидной ткани. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессируют S100, HMB45; негативны к SMA. Заключение: в легком метастаз беспигментной меланомы. Лейомиосаркома исключена.

При дополнительном сборе анамнеза выяснилось, что в сентябре 2010 года в медицинском центре было широкое иссечение образования кожи спины. Гистологическое заключение от 09 сентября 2010 года: макропрепарат - лоскут кожи с подкожно-жировой клетчаткой размерами 2,5*2,5*1,0 см, в 1,0 см от края отсечения образование в виде бляшки 0,4*0,3*0,2 см коричневого цвета с шероховатой поверхностью; заключение: меланома кожи без изъязвления, инвазия по Кларку 3 степени, толщина по Бреслоу 2 мм, сосудистой и периневральной инвазии не обнаружены; края резекции в пределах здоровых тканей. Экспрессия опухолевыми клетками Melan A. Лечение в то время не получала.

Пациентка была направлена на консультацию в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, где при дообследовании на МРТ головного мозга 10 декабря 2020 года выявлен метастаз в головном мозге. ПЭТ/КТ от 15 декабря 2020 года: наличие активной опухолевой ткани в надключичном лимфатическом узле справа и во внутригрудных лимфатических узлах. 16 декабря 2020 года проведен сеанс радиохирургии на аппарате «Кибер-нож» метастаза головного мозга на фоне противоопухолевой терапии. При молекулярно-генетическом тестировании (определение мутации в 15 экзоне гена BRAF) выявлена мутация V600E.

С 26 января 2021 года по 6 июня 2021 года проведено 4 курса лекарственной терапии в условиях дневного стационара: комбинация дабрафениб и траметиниб с выраженным противоопухолевым эффектом. С 08 июня 21 года лечение прервано по семейным обстоятельствам.

На ПЭТ/КТ от 22 июня 2021 года получены данные о наличии остаточной опухолевой ткани во внутригрудных лимфоузлах — положительная динамика в виде уменьшения количества, размеров и метаболической активности по сравнению с ПЭТ/КТ от 15 декабря 2020 года. При контрольном обследовании на МРТ головного мозга от 25 июня 2021 года выявлен новый очаг (метастаз) в левом полушарии головного мозга. В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Блохина 26 июля 2021 года проведен сеанс радиохирургии на аппарате «Кибернож». 2 августа 2021 года коллегиально решено возобновить терапию препаратами

дабрафениб 300 мг ежедневно + траметиниб 2 мг №22. В ноябре 2021 года состояние резко ухудшилось. Выявлено прогрессирование метастатических очагов в головном мозге с развитием отека. В декабре наступила смерть.

Заключение. Особенностью данного клинического случая является длительное течение злокачественной опухоли – меланомы, на протяжении более 10 лет. Имели место сложности определения первичной локализации и дифференциальной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. 2018. 94 с. URL: http://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/melanoma_kozhi_pr2018.pdf
2. Возный Э.К., Белоногов А.В. Меланома нежных локализаций // Практическая онкология. 2001. №4(8). С.65-68.
3. Черниченко Н.В., Лебедев В.А., Яровая Н.Ю., Чазова Н.Л. Случай первичной меланомы бронха // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики. 2011. №1-3. С.268–274. URL: <https://readera.org/14955267>
4. Spenser H. Pathology of the lung, 4th ed. Pergamon Press, 1985. Vol.2. P.84-92.
5. Тимошенко В.С., Колесников В.И. Случай массивной меланомы легкого в сочетании с поверхностной меланомой плеча // Тихоокеанский медицинский журнал. 2005. №1. С.90-91.

Ю.М. Деменко, В.В. Войцеховский, д-р мед. наук

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ КАК ПЕРВИЧНАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГЕМАТОГЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ

Введение. Тромбофилия – необычная склонность к тромбозу с ранним возрастным началом, отягощенностью семейного анамнеза, степенью тяжести тромбоза, непропорциональной известному причинному фактору и эпизодам рецидивов тромбоза [2, 5]. Американская коллегия торакальных

врачей по антитромботической и тромболитической терапии (2008) определила тромбофилию как наличие одного или более признаков: дефицит антитромбина, дефицит протеинов C и S, резистентность к активированному протеину C, мутация фактор V Лейден, мутация протромбина G20210A, гипергомоцистеинемия, гомозиготное носительство термолабильного варианта MTHFR, антифосфолипидных антител, увеличение активности фактора VIII или сниженный уровень протеина Z [4]. Обсуждается большая роль в патологическом тромбообразовании мутации ингибитора активатора плазминогена – PAI-1 [1]. Одним из частых клинических проявлений гематогенной тромбофилии является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) [1].

Цель исследования. Исследовать распространенность маркеров гематогенной тромбофилии у лиц молодого возраста, перенесших ТЭЛА. Изучить эффективность вторичной профилактики тромбообразования прямыми оральными антикоагулянтами у данной когорты больных.

Материалы и методы

Обследованы 112 пациентов в возрасте от 17 до 50 лет, перенесшие тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА).

Результаты и их обсуждение

У 40 больных, 42% от числа всех обследованных (25 мужчин, 15 женщин), выявлены следующие маркеры гематогенной тромбофилии: мутации F5 Лейден – у 21 пациентов, протромбин F2 G20210A у 12, MTHFR – у 15, дефицит антитромбина III – у 5, протеина C у 6, гипергомоцистеинемия у 20, антифосфолипидный синдром у 9 больных (в исследовании учитывался только АФС в комбинации с маркерами гематогенной тромбофилии). У четырех пациентов имела место мутация одного гена, в остальных случаях диагностирована комбинированная форма тромбофилии. В 32 случаях диагностирована наследственность по патологическому тромбообразованию. У 12 женщин провоцирующим фактором явился прием гормональных препаратов. Патология вен нижних конечностей у этих лиц диагностирована в 25 случаях. Возрастной состав обследованных: 6 – в возрасте 17-20 лет, 12 – в возрасте 21-30 лет, 13 – в возрасте 31-40 лет, 9 – в возрасте 41-50 лет. У 10 пациентов на момент диагностики тромбофилии уже были зарегистрированы рецидивы ТЭЛА.

Лечение острого эпизода ТЭЛА проводилось в соответствии международными и Российскими национальными рекомендациями [3]. С целью вторичной профилактики тромбообразования назначали препараты

дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, при гипергомоцистеинемии – ангиовит, при врожденном дефиците протеина С и антитромбина III использовали их коммерческие препараты.

С целью вторичной профилактики тромбообразования препарат дабигатрана (прадакса) был назначен 20 больным; длительность приема от 12 месяцев до 11 лет; доза препарата подбиралась индивидуально от 150 до 300 мг в сутки. Препарат ривароксабана (ксарелто) назначен 15 больным, длительность приема от 12 месяцев до 8 лет; доза препарата 10-20 мг в сутки. Препарат апиксабана (эликвис) назначен 5 пациентам, (30-50 лет), длительность приема – от 12 мес. до 6 лет, дозировка – 5-10 мг в сутки.

Только у одного пациента после назначения дабигатрана был зарегистрирован рецидив ТЭЛА, обусловленный низкой приверженностью к лечению. У остальных лечившихся не зарегистрировано рецидивов тромботических осложнений. При применении дабигатрана и апиксабана не диагностировано геморрагических осложнений. У 5 пациентов, получавших ривароксабан, отмечались незначительные носовые кровотечения; в трех случаях они прекратились при снижении дозы с 20 до 15-10 мг, два пациента были переведены на дабигатран.

Угрожающих жизни пациентов кровотечений не зарегистрировано.

Вывод: ТЭЛА часто является клинической манифестацией гематогенной тромбофилии (42%). Поэтому молодые люди с ТЭЛА, особенно ее рецидивами, должны быть обследованы на маркеры тромбофилии. Назначение адекватной противотромботической терапии способствует безрецидивному течению заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войцеховский В.В. Вторичная профилактика тромбообразования прямыми оральными антикоагулянтами при наследственной гематогенной тромбофилии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 79. С. 110-116.
2. Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. Барнаул: Издательство Алтайского государственного университета, 2011. 138 с.
3. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при тромбоэмболии легочных артерий. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 года N 873н. – 8 с.

4. Bates S.M., Greer I., Pabinger I., Sofaer S., Hirsh J., American College of Chest Physicians. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. 2008. Vol. 133. P. 844-886.

5. World Health Organization: Inherited Thrombophilia: Report of a Joint WHO. International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Meeting. Geneva: World Health Organization, 1995.

С.А. Сюрин, д-р мед. наук

*Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья
Роспотребнадзора, г. Санкт-Петербург*

ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЭКСПОЗИЦИИ РАБОТНИКОВ К СВАРОЧНОМУ АЭРОЗОЛЮ И ТАБАЧНОМУ ДЫМУ

Введение. Курение табака, в дыме которого в виде взвешенных частиц содержатся более 4 тысяч вредных для здоровья химических соединений, является наиболее распространенной вредной привычкой человечества [5]. По данным экспертов ВОЗ в 2020 г. в мире регулярно курили 36,7% мужчин и 7,8% женщин. Сварочный аэрозоль относится к распространенным вредным производственным факторам, так как в мире профессией сварщика владеют около 11 млн. человек. Кроме того, около 110 млн. работников различных специальностей имеют регулярный контакт со сварочными аэрозолями на производстве, непосредственно не выполняя сварочные работы [1]. Известно, что как табачный дым (особенно), так и курение создают повышенный риск развития многих болезней органов дыхания, включая злокачественные новообразования [2, 4]. Особого внимания заслуживает проблема курения у лиц, работающих во вредных условиях труда. Так, по данным мета-анализа 88 исследований из 23 стран мира курят 41% промышленных рабочих, что выше показателей взрослого населения в целом [3].

Цель исследования состояла в изучении формирования болезней органов дыхания при раздельном и сочетанном воздействии сварочного аэрозоля и табачного дыма.

Материал и методы. Изучены результаты углубленных периодических медицинских осмотров работников подземных апатит-нефелиновых и медно-никелевых рудников в Мурманской области. Основную группу составили 550 электрогазосварщиков и электрослесарей, функциональные обязанности которых предусматривали проведение ручной дуговой сварки. В группу сравнения вошли 443 машиниста подземного электровоза (марки К-10 и К-14). Отличием группы сравнения от основной было отсутствие профессиональной экспозиции к сварочному аэрозолю. Для интегральной оценки влияния продолжительности и интенсивности курения рассчитывался индекс курения (ИК) по формуле:

$$ИК \text{ (пачка/лет)} = \text{количество выкуриваемых сигарет в день} \times \text{стаж курения (годы)} / 20.$$

В обеих группах были подгруппы курящих и некурящих работников. Статистическая обработка включала расчет критерия согласия (χ^2), относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (95% ДИ), t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Хронические заболевания органов дыхания были диагностированы у 32,0% работников основной группы и у 28,9% работников группы сравнения ($p=0,147$). В структуре болезней органов дыхания наибольшую долю имело искривление перегородки носа, осложненное нарушением функции дыхания. На вторых-третьих местах находились хронические болезни верхних дыхательных путей (хронический ринит, хронический тонзиллит, хронический ларингит) и хронический бронхит. Различия между двумя группами заключались только в большей доле хронической обструктивной болезни легких ($p=0,033$) и бронхиальной астмы ($p=0,043$) у работников, экспонированных к сварочному аэрозолю.

Влияние курения было более выраженным в основной группе (табл. 1).

Экспозиция к табачному дыму повышала риск формирования искривления перегородки носа с нарушением функции дыхания (ОР=1,78; ДИ 1,10-2,88; $p=0,016$), хронического бронхита (ОР=3,33; ДИ 1,51-7,34; $p=0,001$) и хронической обструктивной болезни легких (ОР=6,47; ДИ 0,83-50,2; $p=0,039$). В группе сравнения курение увеличивало риск развития

только хронического бронхита (ОР=2,92; ДИ 1,12-7,64; $p=0,021$). Общий риск, определенный для возникновения всех пяти изученных болезней органов дыхания, у курящих лиц был повышенным как в основной группе (ОР=2,00; ДИ 1,48-2,70; $p<0,001$), так и в группе сравнения (ОР=1,61; ДИ 1,16-2,22; $p=0,003$).

Таблица 1

Структура и распространенность хронических болезней органов дыхания в основной группе и группе сравнения, случаи (%)

Болезни органов дыхания	Основная группа			Группа сравнения		
	Курящие (n=334)	Некурящие (n=216)	Всего (n=550)	Курящие (n=256)	Некурящие (n=187)	Всего (n=443)
Искривление носовой перегородки с НФД	55 (16,5)	20 (9,3)*	75(13,6)	42(16,4)	23 (12,3)	65 (14,7)
Болезни верхних дыхательных путей	27 (8,1)	12 (5,6)	39 (7,1)	23 (9,0)	12 (6,4)	35 (7,9)
Хронический бронхит	36 (10,8)	7 (3,2)*	43 (7,8)	20 (7,8)	5 (2,7)*	25 (5,6)
ХОБЛ	10 (3,0)	1 (0,5)*	11 (2,0)	2 (0,8)	0	2 (0,5)#
Бронхиальная астма	5 (1,5)	3 (1,4)	8(1,5)	1 (0,4)	0	1 (0,2)#
Всего:	133 (39,8)	43 (19,9)*	176(32,0)	88 (34,4)	40 (21,4)*	128(28,9)

Примечание. НФД – нарушение функции дыхания; ВДП – верхние дыхательные пути; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких (для таблиц 1 и 2); – статистически значимые различия ($p<0,05$) между курящими и некурящими работниками; # – различия между основной группой и группой сравнения.*

Изучено влияние степени экспозиции к табачному дыму на возникновение хронических болезней органов дыхания (табл. 2). В основной группе при ИК <10 пачка/лет не выявлено повышения риска развития патологии по сравнению с некурящими лицами. При ИК 10-19,9 пачка/лет отмечен рост риска развития нарушений функции дыхания при искривлении перегородки носа (ОР=1,96; ДИ 1,10-3,49; $p=0,020$), хронического бронхита (ОР=4,21; ДИ 1,77-10,0; $p<0,001$) и хронической обструктивной болезни легких (ОР=7,85; ДИ 0,89-69,4; $p=0,028$) по сравнению с некурящими работниками. Увеличение ИК до 20 и более пачка/лет сопровождалось дальнейшим повышением риска формирования нарушений функции дыхания при искривлении перегородки носа (ОР=2,61; ДИ 1,42-4,79; $p=0,002$), хронического бронхита (ОР=4,48; ДИ 1,74-11,54; $p<0,001$), хронической обструктивной болезни легких (ОР=17,4; ДИ 2,07-146,4; $p=0,0003$) и болезней верхних дыхательных путей (ОР=2,59; ДИ 1,14-5,86; $p=0,020$). Важно отметить, что риск развития нарушений функции дыхания при искривлении перегородки носа и хронического бронхита повышался при каждом увеличении ИК на 10 пачка/лет.

Таблица 2

Влияние величины индекса курения (пачка/лет) на структуру и распространенность болезней органов дыхания у курящих работников основной и контрольной групп, случаи (%)

Болезни органов дыхания	Основная группа				Группа сравнения			
	Некурящие (n=216)	< 10 (n=182)	10-19,9 (n=110)	≥ 20 (n=62)	Некурящие (n=187)	< 10 (n=108)	10-19,9 (n=97)	≥ 20 (n=51)
Искривление носовой перегородки с НФД	20 (9,3)	20 (11,0)	20 ^{1,3} (18,2)	15 ^{2,4,5} (24,2)	23 (12,8)	13 (12,0)	17 (17,5)	12 ² (21,6)
Болезни верхних дыхательных путей	12 (5,6)	10 (5,5)	8 (7,3)	9 ^{2,4,5} (14,5)	12 (6,4)	7 (6,5)	7 (7,2)	9 ^{2,4,5} (17,6)
Хронический бронхит	7 (3,2)	7 (3,8)	15 ^{1,3} (13,6)	14 ^{2,4,5} (22,6)	5 (2,7)	3 (2,8)	8 ¹ (8,2)	9 ^{2,5} (17,6)
ХОБЛ	1 (0,5)	1 (0,5)	4 ¹ (3,6)	5 ² (8,1)	0	0	0	2 (3,9)
Бронхиальная астма	3 (1,4)	2 (1,1)	1 (0,9)	2 (3,2)	0	1 (0,9)	0	0
Всего:	43 (19,9)	40 (22,0)	48 ^{1,3} (43,6)	45 ^{2,4,5} (72,6)	40 (21,4)	24 (22,2)	32 ^{1,3} (33,0)	32 ^{2,4,5} (62,7)

Примечание. ¹ - статистически значимые различия ($p < 0,05$) между некурящими лицами и курящими с ИК 10-19,9 пачка/лет; ² - между некурящими лицами и курящими с ИК ≥ 20 пачка/лет; ³ - между курящими лицами с ИК < 10 пачка/лет и курящими с ИК 10-19,9 пачка/лет; ⁴ - между курящими лицами с ИК < 10 пачка/лет и курящими с ИК ≥ 20 пачка/лет; ⁵ - между курящими лицами с ИК 10-19,9 пачка/лет и курящими с ИК ≥ 20 пачка/лет.

В группе сравнения эффект изменений степени экспозиции к табачному дыму на развитие патологии органов дыхания был менее выраженным. При ИК 10-19,9 пачка/лет отмечался только повышенный риск развития хронического бронхита (ОР=3,08; ДИ 1,04-9,18; $p=0,033$). При ИК 20 и более пачка/лет продолжался рост риска формирования хронического бронхита (ОР=5,45; ДИ 2,13-13,9; $p < 0,001$), а также возникал повышенный риск развития нарушений функции дыхания при искривлении перегородки носа (ОР=1,91; ДИ 1,02-5,58; $p=0,045$) и хронических болезней верхних дыхательных путей (ОР=2,75; ДИ 1,23-6,16; $p=0,012$).

Совокупный риск, определенный для возникновения всех пяти изученных болезней органов дыхания, в основной группе возрастал с увеличением ИК на каждые 10 пачка/лет: при увеличении с < 9 до 10-19,9 пачка/лет (ОР=1,99; ДИ 1,40-2,81; $p < 0,001$) и при увеличении с 10-19,9 до ≥ 20 пачка/лет (ОР=1,66; ДИ 1,28-2,16; $p < 0,001$). В группе сравнения общий риск развития пяти болезней органов дыхания возрастал только при увеличении индекса кеурения с 10-19,9 до ≥ 20 пачка/лет (ОР=1,90; ДИ 1,34-2,71; $p=0,0005$).

У некурящих лиц изучено влияние на характер хронической патологии органов дыхания различной по продолжительности экспозиции к вредным производственным факторам. Для этого были выделены три стажевых периода: до 10 лет, 10-19 лет и 20 лет и более. Установлено, что ни в основной группе, ни в группе сравнения значимых изменений структуры и распространенности патологии органов дыхания при разной по продолжительности экспозиции к вредным производственным факторам не происходило.

Заключение. У работников, осуществляющих ручную дуговую сварку, курение повышает риск развития нарушений носового дыхания, хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких. Негативное влияние курения проявляется при экспозиции к табачному дыму 10 и более пачка/лет, а при экспозиции 20 и более пачка/лет дополнительно возникает повышенный риск развития хронических заболеваний верхних дыхательных путей. В развитии респираторной патологии курение и степень экспозиции к табачному дыму имеют большее значение, чем воздействие сварочного аэрозоля. Полученные данные показывают, что отказ от курения должен быть обязательным элементом программ профилактики болезней органов дыхания у работников, экспонированных к сварочным аэрозолям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркова О.Л., Кирьянова М.Н., Плеханов В.П., Иванова Е.В. Факторы риска для здоровья электрогазосварщиков при использовании различных видов сварки // Медицина труда и промышленная экология. 2020. Т.60. № 8. С. 502-510. doi: [http:// dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-8-502-510](http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-8-502-510)
2. Шилов В.В., Сюрин С.А. Влияние курения и производственных аэрополлютантов на респираторное здоровье работников никелевой промышленности // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 11. С. 40-45.
3. Amiri S, Hosseini SM. Prevalence of current and former smoking in industrial workers worldwide: a systematic review and meta-analysis // J. Addict. Dis. 2021. Vol. 39(3). P. 288-306. doi: 10.1080/10550887.2020.1860422
4. Syurin S., Vinnikov D. Occupational disease claims and non-occupational morbidity in a prospective cohort observation of nickel electrolysis workers // Sci. Rep. 2022. Vol. 12. 7092. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11241-5>.
5. West R. Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions // Psychol. Health. 2017. Vol, 32(8). P. 1018-1036. doi: 10.1080/08870446.2017.1325890.

О.Д. Куцобина, А.Г. Приходько, д-р мед. наук
*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

ОБСТРУКТИВНОЕ АПНОЭ СНА КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ПНЕВМОНИИ

Введение. Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является наиболее распространенным нарушением дыхания, связанным со сном, которым страдает почти миллиард человек во всем мире. Распространенность СОАС возросла за последние десятилетия и в некоторых странах превышает 50%; тем не менее, большинство пациентов с СОАС остаются нераспознанными или получают неадекватное лечение.

Цель – обобщение имеющихся научных работ по изучению особенностей развития и течения внебольничной пневмонии у больных СОАС за последние 10 лет.

Методы и материалы. Поиск был осуществлён с применением баз данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY, охватывающих период 2014 - 2024 годы. При поиске использованы основные ключевые слова: обструктивное апноэ сна, респираторные инфекции, пневмония.

Результаты. Всего было прочитано и изучено 35 научных публикаций, включая оригинальные исследования, обзоры литературы.

Анализ научно-исследовательских работ показал, что СОАС увеличивает риск бактериальной пневмонии в 3 раза [1, 2]. Пациенты с СОАС, госпитализированные с пневмонией, существенно моложе и имеют более тяжелое течение, по сравнению с пациентами без СОАС [3]. Сопутствующие заболевания, такие как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, пожилой возраст увеличивают риск возникновения и рецидива инфекций нижних дыхательных путей у пациентов с СОАС [1].

В исследовании Vincent Yi-Fong Su, et al. (2014), из 34 100 пациентов (6816 пациентов с апноэ во сне и 27 284 контрольных пациентов без СОАС) у 2757 (8,09%) была выявлена пневмония в течение среднего периода наблюдения 4,5 года, включая 638 (9,36%) пациентов с СОАС и 2119 (7,77%) группу контроля. Анализ Каплана-Майера показал более высокую заболеваемость пневмонией среди пациентов с апноэ во сне [4].

Проспективное популяционное исследование Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) показало, что среди 1586 респондентов, прошедших

полисомнографию и наблюдавшихся в период 1996-2018 г. по поводу госпитализаций, связанных с инфекцией нижних дыхательных путей, тяжелая степень СОАС встречалась в 6,0% случаев, средняя – в 12,7%, легкая – в 30,0% [5]. Практически за 20-ти летний период наблюдения с пневмонией было госпитализировано 253 человека, как с синдромом сонного апноэ, так и без него. Лица с тяжелым СОАС имели в 1,87 раза более высокий риск госпитализации с пневмонией по сравнению с теми, у которых СОАС не диагностирован [5].

Ряд исследователей оценивали связь между тяжестью инфекций нижних дыхательных путей и СОАС [2, 3]. Так, Chiner E. et al. (2016) показали зависимость индекса апноэ-гипопноэ от уровня индекса тяжести внебольничной пневмонии [2]. В крупном наблюдательном исследовании, проведенном P.K. Lindenauer et al. (2014) было определено, что СОАС является распространенным сопутствующим заболеванием среди пациентов, госпитализированных с пневмонией. Эти больные чаще подвергались инвазивной искусственной вентиляции легких при поступлении в стационар [3].

Заключение. Исследования свидетельствуют о высокой распространенности СОАС при заболеваниях системы органов дыхания. СОАС следует рассматривать как фактор риска утяжеления течения внебольничной пневмонии и появления осложнений. Ранняя диагностика СОАС у таких больных может являться эффективной мерой профилактики, позволит своевременно проводить медикаментозную коррекцию и предотвратить осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feuth K.J.T., Linna M., Saaresranta T. Lower respiratory tract infections among newly diagnosed sleep apnea patients // BMC Pulm. Med. 2023. Vol. 23. P. 332. DOI:10.1186/s12890-023-02623-0
2. Chiner E., Llombart M., Valls J., Pastor E.; Sancho-Chust J.N.; Andreu A.L.; Sánchez-de-la-Torre, M., Barbé F. Association between Obstructive Sleep Apnea and Community-Acquired Pneumonia // PLoS ONE. 2016. Vol. 11: e0152749. DOI:10.1371/journal.pone.0152749
3. Lindenauer P.K., Stefan M.S., Johnson K.G., Priya A., Pekow P.S., Rothberg M.B. Prevalence, treatment, and outcomes associated with OSA among patients hospitalized with pneumonia // Chest 2014. Vol. 145. P. 1032-1038. DOI:10.1378/chest.13-1544
4. Su V.Y., Liu C.J., Wang H.K., Wu L.A., Chang S.C., Perng D.W., Su W.J., Chen Y.M., Lin E.Y., Chen T.J. Sleep apnea and risk of pneumonia: A na-

tionwide population-based study // CMAJ. 2014. Vol. 186 P. 415-421. DOI:10.1503/cmaj.131547

5. Lutsey P.L., Zineldin I., Misialek J.R., Full K.M., Lakshminarayan K., Ishigami J., Cowan L.T., Matsushita K., Demmer R.T. OSA and Subsequent Risk of Hospitalization with Pneumonia, Respiratory Infection, and Total Infection: The Atherosclerosis Risk in Communities Study // Chest. 2023. Vol. 163. P. 942-952. DOI:10.1016/j.chest.2022.11.028

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»,
г. Петрозаводск*

СОДЕРЖАНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ПОЖИЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ КАРЕЛИЯ ПРИ НЕКОРОНАВИРУСНОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Введение. В развитии внебольничной пневмонии (ВП) у взрослых существенная роль отводится экологическим факторам. В северных регионах, к которым относится Республика Карелия (РК), неблагоприятные условия окружающей среды могут способствовать возникновению или ухудшению течения заболевания. Согласно официальным статистическим данным, в 2014-2019 гг. заболеваемость ВП в РК находилась в интервале 418,9-721,8 на 100 тыс. человек, превышая среднероссийский уровень, который в эти годы составлял 337,09-518,9 на 100 тыс. человек. Во время пандемии COVID-19 в республике произошел резкий рост заболеваемости ВП: в 2020 г. – до 1517,9 и в 2021 г. – до 1306,4 на 100 тыс. человек при средних показателях по Российской Федерации 1856,18 и 1148,43 на 100 тыс. человек соответственно [1].

РК, как и другие северные территории, имеет определенный спектр распределения химических элементов и/или их соединений в природных средах, являясь специфической биогеохимической провинцией. В этой связи изучение содержания микроэлементов при ВП у жителей региона может

помочь определить дополнительные патогенетические механизмы в развитии заболевания, что открывает новые направления в существующих лечебно-профилактических подходах. Особую значимость это приобретает в условиях старения населения, темпы которого на Европейском севере возрастают. Известно, что именно в старшей возрастной группе заболевание протекает наиболее тяжело и сопровождается высокой летальностью.

Цель работы – проведение сравнительного анализа массовых концентраций 9 микроэлементов в цельной крови больных неассоциированной с коронавирусом SARS-CoV-2 внебольничной пневмонией и здоровых лиц в возрасте 60 лет и старше для изучения их роли в патогенезе заболевания.

Материалы и методы. Изучено содержание Fe, Co, Cd, Cu, Li, Mg, Mn, Pb, Zn в цельной крови человека с применением атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией ("МГА-915", ООО "ЛЮМЭКС", Россия) у 40 больных некоронавирусной ВП (по 20 мужчин и женщин) и 40 респондентов группы сравнения – здоровых лиц (по 20 мужчин и женщин). Все обследованные постоянно (или более 15 лет) проживали в условиях Карелии как северного региона, не работали на "вредных" производствах, не принимали витаминно-минеральные комплексы или биологически-активные добавки, содержащие макро- и микроэлементы. В исследование включены лица в возрасте 60 лет и старше в связи с преобладанием некоронавирусной ВП в данной возрастной группе. У респондентов получено информированное добровольное согласие на виды медицинских вмешательств и участие в исследовании.

Результаты и обсуждение. При проведении сравнительного анализа массовых концентраций (МК) микроэлементов в цельной крови здоровых и больных некоронавирусной ВП лиц мужского пола выявлено, что у больных мужчин достоверно ниже, чем у здоровых содержание Fe, Cu, Mn и Zn ($P \geq 95\%$, $t \geq 2$) (табл. 1).

Сходная ситуация была обнаружена при сравнительном анализе МК микроэлементов в цельной крови здоровых и больных некоронавирусной ВП лиц женского пола: у больных женщин было достоверно ниже, чем у здоровых, содержание Fe, Mn и Zn ($P \geq 95\%$, $t \geq 2$), однако уровень Cu достоверно не различался (табл. 2).

Обнаруженные изменения МК Fe, Mn, Zn а также Cu, согласно современным исследованиям, могут играть важную роль в патогенезе заболевания. Содержание Fe у больных обоего пола было достоверно ниже, чем у здоровых лиц соответствующего пола, хотя ни в одном из случаев не выхо-

дило за границы существующих норм содержания этого элемента в цельной крови человека. Возможно, это отражает развитие красного опеченения, характеризующегося диапедезом гемоглобин- (а значит, и железосодержащих) эритроцитов из сосудистого русла в ткань. Сообщается об остром снижении всасывания Fe, сопровождающегося его перемещением из кровотока в печень при инфекционных процессах, что направлено на торможение роста бактерий. Описано уменьшение содержания Fe-содержащих металлопротеинов крови (лактоферрин, трансферрин и ферритин) при благоприятном течении ВП [2].

Таблица 1

Массовые концентрации микроэлементов в цельной крови здоровых и больных неассоциированной с коронавирусом SARS-CoV-2 ВП лиц мужского пола

Элемент	Средние МК у здоровых лиц (n=20), M±m	Средние МК у больных лиц (n=20), M±m
Fe	424,58±1,801*	398,69±1,770
Co	0,0122±0,0003	0,0112±0,0004
Cd	0,0012±0,00005	0,002405±0,00007
Cu	1,09±0,017*	0,89±0,012
Li	0,031±0,0005	0,039±0,0007
Mg	30,59±0,09	31,19±0,21
Mn	0,050±0,0011*	0,035±0,0015
Pb	0,055±0,0013	0,054±0,0011
Zn	7,25±0,11*	5,98±0,14

* – различия достоверны ($P \geq 95\%$, $t \geq 2$)

Таблица 2

Массовые концентрации микроэлементов в цельной крови здоровых и больных неассоциированной с коронавирусом SARS-CoV-2 ВП лиц женского пола

Элемент	Средние МК у здоровых лиц (n=20), M±m	Средние МК у больных лиц (n=20), M±m
Fe	418,55±0,218*	361,30±2,657
Co	0,0109±0,0002	0,0100±0,0005
Cd	0,0007±0,0002	0,0009±0,00008
Cu	0,99±0,003	0,93±0,045
Li	0,039±0,0002	0,040±0,0004
Mg	30,48±0,15	30,08±0,14
Mn	0,049±0,0002*	0,041±0,0011
Pb	0,054±0,0003	0,053±0,0018
Zn	7,33±0,03*	6,51±0,15

* – различия достоверны ($P \geq 95\%$, $t \geq 2$)

Сниженное содержание Mn в крови у больных некоронавирусной ВП обоего пола по сравнению со здоровыми лицами (несмотря на то, что его МК находились в диапазоне нормы) может объясняться увеличением его затрат на защиту от перекисного окисления липидов, интенсивность которого возрастает при заболевании (Mn – кофактор Mn-супероксиддисмутазы). Кроме того, Mn необходим для отграничения воспалительного очага в легочной ткани и последующей репарации.

Содержание Zn у всех здоровых и больных некоронавирусной ВП не выходило за пределы нормального уровня в крови человека, однако у больных лиц обоего пола было достоверно ниже, чем у здоровых соответствующего пола. Zn принимает участие в обеспечении Т-клеточного и гуморального иммунитета, антирадикальной защите и репарации. При этом Zn относится к элементам с минимальной гомеостатической емкостью.

Cu участвует в инаktivации свободных радикалов в составе супероксиддисмутазы, увеличивает бактерицидную активность сыворотки крови, обладает противовоспалительным действием, способностью связывать токсины и усиливать действие антибиотиков, в связи с чем играет важную роль в ликвидации воспаления [4]. Сниженное содержание Cu в крови у больных некоронавирусной ВП мужчин по сравнению со здоровыми может быть связано с повышенными затратами на вышеперечисленные процессы, интенсивность которых, вероятно, у мужчин выше. Необходимо отметить, что МК Cu у больных и здоровых лиц разного пола находились в диапазоне нормальных значений.

Изменения в МК указанных микроэлементов отмечались на фоне существующего у всех гендерных групп как больных некоронавирусной ВП, так и здоровых лиц низкого содержания в цельной крови Mg (ниже рекомендуемых нормальных значений) и высокого – Li (выше рекомендуемых нормальных значений). Высокий уровень Li в крови здоровых и больных некоронавирусной ВП жителей РК обоего пола, возможно, связан с техногенным загрязнением им территории региона или с исходно большим его содержанием в природных средах, откуда по пищевым цепям Li поступает в организм; но это требует проведения дополнительных исследований. Резорбция Li достигает 95%, в крови он не связан с белками, поэтому легко проникает во все органы и быстро (2–4 суток) выводится из организма, что указывает на постоянство его высоких концентраций в природных средах Карелии.

Уровень Li в питьевой воде может сильно варьировать: от 0,001 до 0,056 мг/л. Важным источником Li для человека являются растительные продукты, в которые он поступает из почвы, где его больше, чем в воде. По литературным данным, среднее содержание Li в почве 30 мг/кг, однако, в некоторых геохимических провинциях достигает 70 мг/кг. При пневмонии Li может стимулировать продукцию интерлейкинов 2 и 6, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора Т-клетками и усиливать их киллерную функцию, индуцировать лейкопоз, хемотаксис и фагоцитарную активность нейтрофилов и альвеолярных макрофагов; он опосредованно уменьшает скорость пероксидации, нормализует микроциркуляцию и сосудистую проницаемость, что существенно для разрешения заболевания [3].

Низкое содержание Mg в крови у здоровых и больных жителей Карелии обоего пола по сравнению с существующими нормами требует дополнительных исследований. Возможной причиной этого является мягкая (маломинерализованная) природная питьевая вода в регионе, бедная ионами Mg и Ca. Эти ионы и Mg прежде всего, присутствуя в воде в виде биологически доступных и легко всасывающихся катионов, усваиваются из нее на 100%. В день из воды поступает до 68 мг Mg, или 20% суточной потребности. Другим основным источником Mg являются овощи, употребление которых жителями РК по данным официальной статистики ниже установленных нормативов для Российской Федерации. Так как у больных некоронавирусной ВП разного пола в сравнении со здоровыми жителями Карелии не обнаружено достоверных различий в МК Mg, то самостоятельное его участие в реализации воспалительного процесса в легких сомнительно.

Выводы. Достоверно более низкое содержание в цельной крови больных некоронавирусной внебольничной пневмонией лиц обоего пола по сравнению со здоровыми лицами соответствующего пола Fe, Mn и Zn и дополнительно у мужчин – Cu отражает участие данных микроэлементов в патогенезе заболевания и должно учитываться в проведении лечебно-профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никифорова Н.А., Карапетян Т.А., Доршакова Н.В. Роль отдельных эссенциальных и токсичных микроэлементов в патогенезе внебольничной пневмонии // Труды Кольского научного центра РАН. Серия: Естественные и гуманитарные науки. 2024. Т. 3, № 1. С. 160-169.

2. Полунина О.С., Шелепова Т.Н., Яценко М.К., Кудряшева И.А. Иммуноферментное исследование трансферрина и лактоферрина при неспецифической патологии легких у пожилых пациентов // Фундаментальные исследования. 2007. № 9. С. 92-94.

3. Яворский Л.Л., Гольдштейн И.А., Зиль М.А., Яворский Л.И. Стимулирующее действие карбоната лития на нейтропоз при ятрогенных нейтропениях // Тер. Архив. 1984. № 6. С. 84-87.

4. Xin Z., Waterman D.F., Hemken R.W., Harmon R.J. Effects of copper status on neutrophil function, superoxide dismutase, and copper distribution in steers // J. Dairy Sci. 1991. V. 74, 3078-3085.

О.А. Абулдинова

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

ПРЕДИКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Введение. Новая коронавирусная инфекция – одна из актуальных проблем здравоохранения во всем мире, что связано с высоким уровнем заболеваемости и смертности [1]. Одной из главных социально значимых проблем, связанных с новой коронавирусной инфекцией, является развитие постковидного синдрома, значительно снижающего качество жизни пациентов. Постковидный синдром может иметь широкий спектр симптомов, которые включают поражение нескольких органов [2]. Постковидный синдром значительно влияет на качество жизни пациентов, что подчеркивает необходимость поиска эффективных методов прогнозирования, диагностики и лечения для решения этой проблемы в глобальном здравоохранении.

Целью работы являлось выявление предикторов развития постковидного синдрома у пациентов с нетяжёлой COVID-19-ассоциированной пневмонией и инфицированных вирусом SARS-CoV-2 без поражения нижних дыхательных путей.

Материалы и методы. Обследовано 67 пациентов с нетяжёлой COVID-19-ассоциированной пневмонией, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 без поражения нижних дыхательных путей, находящихся на амбулаторном лечении в ГАУЗ АО Городская поликлиника №4. Проводили оценку показателей типа кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛААК-02 (НПП «Лазма», Россия); определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ) по данным спирометрии на аппарате «Spirovit SP-1 (SCHILLER)» (Швейцария); проводили термометрию и оценивали наличие или отсутствие одышки при поступлении в стационар.

Полученные показатели оценивали в баллах, при этом нормоциркуляторный тип кровотока – 0 баллов, гиперемический тип кровотока – 1 балл, застойно-статический тип кровотока – 2 балла. ЖЕЛ > 70% – 0 баллов, ЖЕЛ < 70% – 1 балл. Отсутствие одышки при поступлении в стационар – 0 баллов, наличие одышки при поступлении в стационар – 1 балл. Повышение температуры тела до 38°C – 0 баллов, повышение температуры тела от 38°C до 39°C – 1 балл, повышение температуры тела выше 39°C – 2 балла. При получении суммы от 0 до 3 баллов прогнозируют низкий риск развития постковидного синдрома, от 4 до 6 баллов – высокий риск развития постковидного синдрома. Наличие или отсутствие постковидного синдрома регистрировалось через 3 месяца от начала заболевания.

Результаты исследования

Пример №1. Больной М., 44 года. Находился на амбулаторном лечении с диагнозом ОРВИ. Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован. ДН0. Болен 2 дня, самостоятельно не лечился. Амбулаторно выполнена компьютерная томография органов грудной клетки и анализ ПЦР на выявление вирусных частиц. По результатам обследования рекомендовано амбулаторное лечение. При первичном осмотре отмечается повышение температуры до 38,1°C, озноб, сухой кашель, слабость. ЛДФ при поступлении: показатель микроциркуляции (ПМ) – 5,63 пф.ед., показатель микроциркуляции в процессе окклюзии, то есть кровоток в отсутствии артериального притока, (ПМоккл) – 2,56 пф.ед. Заключение: гиперемический тип кровотока. Спирометрия: ЖЕЛ – 83%. Общая сумма баллов: 1+0+1+0=2 балла – низкий риск развития постковидного синдрома. В течение 2 недель получает лечение, в удовлетворительном состоянии выписывается на амбулаторное долечение. Отдалённые результаты через 12 недель, объективно: состояние удовлетворительное, жалоб нет. ЛДФ: ПМ – 3,62 пф.ед., ПМоккл

– 2,12 пф.ед. Заключение: Нормоциркуляторный тип кровотока. Спирометрия: ЖЕЛ – 85 %. Данных за развитие постковидного синдрома нет.

Пример №2. Больной А., 38 лет. Находился на амбулаторном лечении с диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован. Внебольничная двусторонняя вирусная пневмония, средней степени тяжести. КТ-1. ДН1. Болен 2 дня, самостоятельно не лечился, осмотрен участковым терапевтом. При осмотре повышение температуры до 38,5 С, озноб, сухой кашель, одышка при умеренной физической нагрузке, слабость. ЭКГ – без патологии. ЛДФ при поступлении: ПМ– 2,01 пф.ед., ПМоккл – 1,24 пф.ед. Заключение: застойно-стазический тип кровотока. Спирометрия: ЖЕЛ – 68 %. Общая сумма баллов: 2+1+1+1=5 баллов – высокий риск развития постковидного синдрома. В течение 2 недель получает лечение, в удовлетворительном состоянии выписывается на амбулаторное долечивание. Отдалённые результаты через 12 недель: состояние удовлетворительное, сохраняются жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке, перебои в работе сердца, нарушение сна. ЭКГ: фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма, ЧСС 100-140 уд./мин, горизонтальное положение электрической оси сердца. ЛДФ: ПМ – 2,84 пф.ед., ПМоккл – 1,98 пф.ед. Заключение: Нормоциркуляторный тип кровотока. Спирометрия: ЖЕЛ – 76 %. Данные объективного осмотра, дополнительно обследования и оценки совокупности жалоб укладываются в определение постковидного синдрома у пациента А.

Выводы. Таким образом, наличие застойно-стазического типа кровотока, одышка, снижение жизненной функции лёгких можно рассматривать как предикторы развития постковидного синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абулдинова О.А., Приходько О.Б. Состояние периферической микроциркуляции при постковидном синдроме // Терапия. 2023. Т.9, №S3 (65). С. 27-28.
2. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms / B. Silva Andrade, S. Siqueira, W.R. de Assis Soares et al. // Viruses. 2021. Vol. 13, №4. P. 700.

Т.Г. Лобова аспирант, **Т.И. Виткина**, д-р биол. наук

*Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии
и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и
восстановительного лечения, г. Владивосток*

ФОРМИРОВАНИЕ ПОСТКОВИДНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Введение. С начала пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с постковидным синдромом (ПКС) столкнулись миллионы людей по всему миру. ПКС характеризуется разнообразными симптомами, длящимися не менее трех месяцев после реконвалесценции от новой коронавирусной инфекции и значительно снижающими качество жизни [1, 2]. В патогенезе новой коронавирусной инфекции большую роль играет отсроченный иммунологический ответ организма, что у иммунокомпроментированных пациентов с бронхиальной астмой (БА) может приводить к сохранению симптомов ПКС от шести месяцев до года. БА характеризуется системным воспалительным ответом, вовлечением иммунокомпетентных клеток, выработкой ими большого количества цитокинов [3, 4]. Как при БА, так и при COVID-19, значимая роль отводится механизмам регуляции инфламмы – соединений, которые включают в себя нуклеотид-связывающие домен-подобные рецепторы олигомеризации (NLRP3) и пиропототического агента газдермина D (GSDMD) [5, 6, 7, 8]. В настоящее время практически отсутствуют исследования участия NLRP3 и GSDMD в формировании постковидных нарушений у пациентов с БА [9, 10].

Целью работы явилось установление корреляционных взаимодействий клинических показателей и экспрессии NLRP3 и GSDMD у пациентов с БА спустя шесть месяцев после реконвалесценции от COVID-19.

Материалы и методы исследования. В исследование вошли пациенты с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения, в отдаленном периоде (через шесть месяцев) после перенесенной новой коронавирусной инфекции легкой степени тяжести. Группу составили 57 пациентов (средний возраст $38 \pm 5,2$ года). Диагноз БА верифицирован в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы, Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению БА и международной классификацией болезней 10-го пересмотра, COVID-19

подтвержден положительным ПЦР тестом на SARS CoV-2. Исследование осуществлялось в соответствии с требованиями Хельсинской декларации (пересмотр 2013 г.) с одобрения локального Этического комитета на условиях добровольного информированного согласия. В динамике было проведено анкетирование, в которое вошли вопросы по клинической симптоматике. К постковидным нарушениям относили астенический синдром (утомление, слабость, одышка или сердцебиение, чувство нехватки воздуха, потливость при значительном, ускоренном или особо длительном напряжении (усилии); нарушение концентрации внимания, потери памяти, нарушение сна, тревожность).

Для лабораторных методов исследования у пациентов отбиралась венозная кровь натощак в пробирки с активатором сгустка. Сыворотку получали с помощью центрифугирования. Уровень воспалительных маркеров определяли на анализаторе BEP 2000 (SIEMENS, Германия) иммуноферментным методом по инструкции к наборам для оценки NLRP3 (NLRP3, BIOMATIK ELISA Kit, Израиль) и газдермина D (Human GSDMR Simple Step ELISA Kit Abcam, Великобритания). Все исследования проводились в дублях в соответствии с методическим руководством по соблюдению контроля качества. Статистическая обработка результатов производилась в программе «STATISTICA 10.0» для Windows OS. Анализ корреляционных взаимодействий проведен по методу Спирмена. Критическим уровнем значимости для анализа корреляционных связей принималось значение $p < 0,05$.

Результаты исследования. Частота встречаемости симптомов постковидных нарушений у исследуемого контингента составила 88%. Корреляционный анализ позволил оценить влияние воспалительных маркеров инфламماسомного ответа на характер постковидных нарушений. Выявлено, что через шесть месяцев после реконвалесценции от новой коронавирусной инфекции наблюдается высокий уровень взаимодействия показателей, характеризующих интенсивность системного воспалительного процесса и клинических проявлений у пациентов с легкой БА, перенесших COVID-19 в легкой форме.

Наибольший уровень взаимодействий зафиксирован для NLRP3, возрастание его содержания коррелирует с повышенным уровнем артериального давления ($r=0,90$), одышкой ($r=0,87$), нарушением сна ($r=0,58$), утомляемостью ($r=0,82$), слабостью ($r=0,84$). Уровень экспрессии GSDMD коррелирует с одышкой ($r=0,92$), онемением и слабостью в конечностях ($r=0,75$),

тревожностью ($r=0,95$), нарушением сна ($r=0,77$), потеря памяти ($r=0,82$). Полученные результаты свидетельствуют о высоком вкладе инфламмосом-обусловленных воспалительных процессов в формирование постковидных нарушений. Это в значительной мере обусловлено тем, что перенесенный COVID-19 вызывает неадекватную активацию инфламмосом у пациентов с БА, стимулируя запуск пироптотических механизмов и процесс гипервоспаления.

Выводы: У пациентов с БА частично контролируемого течения, легкой степени тяжести, перенесших новую коронавирусную инфекцию в легкой степени тяжести, наблюдается высокий уровень корреляционных взаимодействий NLRP3 и GSDMD с клиническими проявлениями ПКС. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости упреждающих лечебных и профилактических мер у пациентов с БА на ранних этапах реконвалесценции от COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cucinotta D., Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic // *Acta Biomed.* 2020. Vol. 91(1). P. 157-160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.
2. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19 // *J. Infect.* 2020. Vol. 81(6). P. e4-e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
3. Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevsky A.V., Drobysheva E.S., Savushkina I.A. Bronchial asthma and COVID-19: issues of comorbidity // *Tuberculosis and lung diseases.* 2021. Vol. 99(9). P. 6-14. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-9-6-14.
4. Amirov N.B., Davletshina E.I., Vasilieva A.G., Fatykhov R.G. Postcovid syndrome: multisystem «deficits» // *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2021. Vol. 14 (6). P. 94-104. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104.
5. Williams E.J., Negewo N.A., Baines K.J.. Role of the NLRP3 inflammasome in asthma: Relationship with neutrophilic inflammation, obesity, and therapeutic options // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021. Vol. 147(6). P. 2060-2062. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.022. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33932467.
6. Kelley N., Jeltema D., Duan Y., He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation // *Int. J. Mol. Sci.* 2019.

Vol. 20(13). P. 3328. doi: 10.3390/ijms20133328. PMID: 31284572; PMCID: PMC6651423.

7. Gholaminejhad M., Forouzesh M., Ebrahimi B., Mahdavi S.A. et al. Formation and activity of NLRP3 inflammasome and histopathological changes in the lung of corpses with COVID-19 // J. Mol. Histol. 2022. Vol. 53(6). P. 883-890. doi: 10.1007/s10735-022-10101-w. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36100803; PMCID: PMC9470508.

8. Vitkina T.I., Lobova T.G., Bogomaz T.T., Korableva E.V. Inflammasome-mediated mechanisms of systemic inflammation in COVID-19 and asthma // Russian Open Medical Journal. 2024. Vol. 13. Is. 2 (June). Article CID e0201. DOI: 10.15275/rusomj.2024.0201

9. Лобова Т.Г., Виткина Т.И. Особенности воспалительного статуса лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию в различные сроки наблюдения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024. № 23(6S): С. 80. doi: 10.15829/1728-8800-2024-6S

10. Lobova T.G., Vitkina T.I. Assessment of the inflammatory response in convalescents of a new coronavirus infection in the catamnesis // Acta Biomedica Scientifica. 2025. №10(1). С. 115-122. doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.12

Е.Е. Минеева, канд. мед. наук, **А.В. Юренко**, канд. мед. наук,

М.В. Антонюк, д-р мед. наук

*Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии
и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и
восстановительного лечения, г. Владивосток*

ФУНКЦИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Введение. В настоящее время долгосрочные последствия для организма новой коронавирусной инфекции COVID-19 изучены недостаточно и остаются в фокусе внимания разных специалистов. Большинство публикаций посвящено изучению симптомов, сохраняющихся у пациентов, пере-

несших COVID-19. Остаются открытыми вопросы об изменении функции внешнего дыхания, лабораторных параметров в отдаленном постковидном периоде у пациентов, как без патологии органов дыхания, так и имеющих различные заболевания бронхолегочной системы [1].

Цель исследования: оценить состояние легочной функции и цитокинового профиля у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и без хронических болезней органов дыхания в постковидном периоде.

Материалы и методы исследования. В исследовании участвовали 55 пациентов (возраст 54-69 лет) после перенесенной новой коронавирусной инфекции через 3-6 месяцев от начала заболевания. Среди обследованных 30 пациентов имели БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения и 25 пациентов без хронических болезней органов дыхания (БОД) в анамнезе. Среди обследованных у 14 человек диагностирована COVID-19 легкой степени тяжести без поражения легочной паренхимы по данным компьютерной томографии органов грудной полости (КТ ОГП) – КТ 0 ст.; у 27 пациентов – COVID-19 средней степени тяжести, с поражением легочной паренхимы до 50% (КТ 1-2 ст.); у 14 человек – COVID-19 тяжелой степени, с поражением легочной паренхимы более 50% (КТ 3-4 ст.).

Диагноз БА выставляли в соответствии с рекомендациями GINA, 2024 [5]. Для оценки субъективного состояния пациентов, 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 [6].

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на спирометре Easy One Pro с модулем для исследования диффузионной способности легких с учетом российских и международных требований их выполнения [3, 9]. Все исследования проводили в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19 [1, 2].

По данным спирометрии оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), 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), среднюю объемную скорость в интервале выдоха от 25% до 75% ФЖЕЛ (СОС25-75).

Диффузионную способность легких (ДСЛ) определяли по монооксиду углерода (СО) методом однократного вдоха с задержкой дыхания при дыха-

нии газовой смесью с малыми концентрациями окиси углерода (CO) (0,24-0,26% CO, 9-10% He, остальное – воздух). Малая концентрация и кратковременность экспозиции исключают токсическое влияние CO на обследуемого. Оценивали диффузионную способность легких, измеренную по монооксиду углерода (DLCO), альвеолярный объем (Va) и отношение DLCO/ Va, проводилась коррекция полученных данных по уровню гемоглобина [10].

В сыворотке крови методом проточной цитометрии определяли содержание фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерферона- γ (INF- γ), интерлейкинов (IL) 2, 4, 6, 10, 17A (тест-системы фирмы BD, USA, цитометр BD FACS Canto II, США). Для обработки данных использовали программу FCAPARRAY 3 (BD, USA).

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

Результаты исследования. При исследовании ФВД у пациентов с БА выявлены легкие обструктивные нарушения легочной вентиляции по сравнению с пациентами без БОД, у которых показатели легочной функции были в норме. Данные изменения легочной функции характерны для частично контролируемой БА. У пациентов с БА и без БОД, перенесших COVID-19 легкой степени тяжести без поражения легочной паренхимы (КТ 0 ст.), и средней степени тяжести с поражением легочной паренхимы до 50% (КТ 1-2 ст.) в постковидном периоде изменения диффузионной способности легких не выявлено. Обструктивный тип нарушения легочной функции при БА выявлен преимущественно при поражении легочной паренхимы до 50% (КТ 1-2) в 79% и у пациентов без поражения легочной ткани (КТ 0 ст.) в 67% случаев. У пациентов с БА при поражении легочной паренхимы более 50% (КТ 3-4 ст.) обструктивные нарушения диагностированы в 43% случаев. У пациентов без БОД бронхообструктивный синдром наблюдался при КТ 0 ст. в 40%, при КТ 1-2 ст. в 15% и при КТ 3-4 ст. в 29% случаев.

Таким образом, бронхообструктивный синдром в постковидном периоде встречается как у пациентов с БА, так и без БОД. При БА обструктивные нарушения ФВД преобладают при поражении легочной паренхимы до 50%, в то время как у пациентов без БОД в анамнезе – без поражения легочной паренхимы по данным КТ.

Согласно заявлению Европейского респираторного общества, посвященному длительному наблюдению за COVID-19, распространенность

нарушения диффузионной способности легких, измеренной по монооксиду углерода (DLCO), колеблется от 40 до 65% [4]. В нашем исследовании снижение диффузионной способности легких выявлено у пациентов с БА в 17% случаев и 20% случаев без БОД, преимущественно при объеме поражения легочной паренхимы более 50% (КТ 3-4 степени).

Проанализировано состояние ФВД в зависимости от состояния диффузионной способности легких. Среди пациентов с БА снижение ДСЛ выявлено в 17% случаев, без БОД – в 24% случаев. Статистически значимых изменений легочной функции у пациентов с БА с нарушением ДСЛ в сравнении с пациентами без БОД не выявлено.

При анализе параметров цитокинового профиля у обследованных пациентов в сравнении с референсными значениями выявлены изменения, свидетельствующие о наличии системной воспалительной реакции через 3-6 месяцев после острой фазы COVID-19. Сравнительный анализ цитокинового профиля у пациентов в обеих группах, перенесших COVID-19 легкой степени тяжести, без поражения легочной паренхимы (КТ 0 ст.) в постковидном периоде различий не выявил. У пациентов с БА, перенесших COVID-19 средней степени тяжести с поражением легочной паренхимы до 50% (КТ 1-2 ст.), в постковидном периоде выявлено увеличение ИЛ-6 на 25% ($p=0,01$). Избыточная продукция ИЛ-6 и нарушение регуляции сигнальных путей ИЛ-6 могут приводить к воспалению и играть важную роль в цитокиновой сети человека. Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови в значительной степени связаны с тяжестью COVID-19 как независимого фактора для прогнозирования исхода заболевания [8].

Установлено, что снижение ДСЛ сопровождалось снижением ИЛ-17А на 57% ($p=0,04$) у пациентов с БА по сравнению с пациентами, перенесшими COVID-19 без БОД. ИЛ-17 представляет собой семейство цитокинов, играющих ключевую роль в регуляции воспаления при БА. Его уровень повышается при нейтрофильном воспалении, прежде всего, при тяжелом течении заболевания [7]. Вероятно, снижение провоспалительного цитокина ИЛ-17А у пациентов с БА в постковидном периоде обусловлено преобладанием аллергического характера воспаления, приемом базисных препаратов и системных глюкокортикостероидов во время лечения COVID-19.

Заключение. В постковидном периоде у пациентов с БА без поражения легочной ткани (КТ 0 ст.) и при поражении легочной паренхимы до 50% (КТ 1-2 ст.) при исследовании ФВД наиболее часто диагностируется бронхимальная обструкция. В постковидном периоде у пациентов с БА при объе-

ме поражения легочной паренхимы более 50% (КТ 3-4 степени) значимых изменений параметров бронхиальной обструкции не выявлено, но преобладало снижение диффузионной способности легких (57% случаев). У пациентов с БА, перенесших COVID-19, снижение ДСЛ сопровождается снижением уровня ИЛ-17А по сравнению с пациентами без БОД в анамнезе, перенесшими COVID-19, что, по-видимому, связано с аллергическим характером воспаления в данной группе и приемом базисных препаратов, содержащих глюкокортикостероиды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Черняк А.В., Мигунова Е.В., Лещинская О.В., Калманова Е.Н., Буланов А.Ю., Островская Е.А., Костин А.И., Никулина В.П., Кравченко Н.Ю., Белевский А.С., Петриков С.С. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19 // Терапевтический архив. 2022. №94(3). С. 378-388. Doi: 10.26442/00403660.2022.03.201399
2. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1. от 19.05.2020.
3. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии // Пульмонология. 2014. №6. С. 11-23. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24
4. Antoniou K.M., Vasarmidi E., Russell A.M. et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up // Eur. Respir. J. 2022. Vol. 60(2). 2102174. <https://doi.org/10.1183/13993003.02174-2021>
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Date last updated, 2024. <https://ginasthma.org/>
6. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L., Bateman E.D. GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire // Respir. Med. 2006. Vol. 100(4). P. 616-621. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.012>
7. Kawaguchi M., Adachi M., Oda N. et al. IL-17 cytokine family // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 114. P. 1265-1273.
8. Nikkhoo B., Mohammadi M., Hasani S., N Sigari N., Borhani A., Ramezani Ch., Charajoo A., Badri Sh., Rostami F., Etemadi M., Rahmani Kh. Elevated interleukin (IL)-6 as a predictor of disease severity among Covid-19 pa-

tients: a prospective cohort study // BMC Infectious Diseases. 2023. Vol. 23. P. 311 <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08294-w>

9. Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J., Baur X., Hall G.L., Culver B.H., Enrigh P.L., Hankinson J.L., Ip M.S.M., Zheng J., Stocks J. and the ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations // Eur. Respir. J. 2012. Vol. 40, Iss.10. P.1324–1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>

10. Stanojevic S., Graham B.L., Cooper B.G., Bruce R., Thompson B.R., Carter K.W., Francis R.W., Graham L., Hall G.L. on behalf of the Global Lung Function Initiative TLCO working group. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians // Eur. Respir. J. 2017. Vol. 50, Iss.3. Article number: 1700010. <https://doi.org/10.1183/13993003.00010-2017>

Н.Р. Соловкова¹, В.В. Войцеховский², д-р мед. наук,

Н.О. Сараева¹, д-р мед. наук, **Е.А. Филатова³**, канд. мед. наук.

¹ГБУЗ Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница,

²Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

³ГАУЗ АО Амурская областная клиническая больница, г. Благовещенск

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

Введение. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – это лимфопролиферативное заболевание, представленное клоном клеток с фенотипом зрелых В-лимфоцитов. Болезнь характеризуется накоплением опухолевой популяции лимфоцитов преимущественно в крови, костном мозге, лимфатических узлах, печени и селезенке [5]. Появление новых препаратов для лечения ХЛЛ – ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ИТКБ) – ибрутиниба, акалабрутиниба, занубрутиниба и селективного ингибитора антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы (BCL-2) венетоклакса способствовало достижению стойких и длительных ремиссий у таких больных [7].

В настоящее время, согласно международным и национальным рекомендациям, у пациентов в возрасте моложе 65 лет, при отсутствии неблагоприятных цитогенетических маркеров и высокой коморбидности, в первой линии рекомендовано лечение по протоколам иммунохимиотерапии с включением моноклонального антитела ритуксимаба FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб), RB (ритуксимаб, бендамустин) и др. При наличии del17p, TP53, del11q, немутированного статуса IGHV, а также у пациентов в возрасте старше 65 лет с высокой коморбидностью показана терапия ИТКБ или венетоклаксом, в монотерапии или в различных комбинациях [6]. Во второй и последующих линиях терапии ХЛЛ во всех ситуациях рекомендованы ИТКБ или венетоклак, в монотерапии или в различных комбинациях [6]. Преимуществом назначения ИТКБ является возможность их применения в амбулаторных условиях.

Опportunистические инфекции остаются главной причиной осложнений у пациентов с ХЛЛ, что обусловлено выраженным вторичным иммунодефицитом при этом заболевании [7, 2]. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 поставила гематологов в условия, требующие новой тактики ведения онкогематологических больных в условиях пандемии. Вследствие выраженного иммунодефицита, пациенты с хроническим лимфолейкозом, как и со всеми лимфопролиферативными опухолями, оказались больше подвержены инфицированию вирусом COVID-19 и ассоциированной с ним пневмонией [2, 4].

Следует отметить, что кроме положительного противоопухолевого ответа, ибрутиниб и акалабрутиниб вызывают изменения гуморального и клеточного иммунитета, приводящие к частичному восстановлению всех звеньев иммунитета и снижению риска инфекций [1]. Существует гипотеза, что ИТКБ снижают тяжесть течения COVID-19 за счет блокирования активации макрофагов [1]. Если пациент постоянно принимает ИТКБ и прекращает прием во время инфекции, прогрессия ХЛЛ может сопровождаться высвобождением цитокинов [1]. В ряде исследований было показано, что у пациентов, которым был отменен ИТКБ, развивалась тяжелая дыхательная недостаточность и летальный исход, в то же время, пациенты продолжавшие лечение ИТКБ, имели меньшее время пребывания в условиях стационара, минимальные потребности в кислороде и исход был благоприятным [9].

Цель исследования: изложить собственный опыт терапии пациентов с ХЛЛ в период пандемии COVID-19.

Материал и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование с анализом амбулаторных карт и историй болезни пациентов с ХЛЛ при осложнении пневмонией, ассоциированной с инфекцией COVID-19, находившихся на лечении в гематологических отделениях Амурской областной клинической больницы и Иркутской ордена «Знак Почета» областной клинической больницы, а так же в инфекционных госпиталях Благовещенска и Иркутска, куда переводились на лечение такие пациенты в 2020-2023 гг.

В 1-ю группу были включены 35 пациентов, получавших терапию по протоколам FCR (22 чел.), RB (10 чел.), венетоклак в комбинации с ритуксимабом ($n = 1$), обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом ($n = 2$); из них 18 – первичных больных, 17 – с рецидивами. Во 2-ю группу вошло 17 больных, получавших монотерапию ибрутинибом в дозе 420 мг/сутки; у 10 из них был первый рецидив, у 7 – второй. Распределение больных обеих групп по возрастному, половому составу, стадиям ХЛЛ (классификация J. Binet et al., 1981 [8]) было равнозначным.

Результаты исследования и их обсуждение

На момент инфицирования SARS-CoV-2 полную ремиссию заболевания удалось добиться у 13 пациентов, частичную ремиссию – у 13, отсутствие эффекта у девяти человек, включенных в первую группу.

В первой группе у 35 пациентов было зарегистрировано 42 случая пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19. У 30 больных ХЛЛ был зарегистрирован один эпизод пневмонии, у троих зарегистрировано 2 эпизода пневмонии и у двух человек – 3 случая.

В первой группе двустороннее поражение легких было отмечено в 31 случае, одностороннее – в 11 случаях. Тяжелое течение пневмонии зарегистрировано в 33, средней степени тяжести в девяти случаях. При проведении компьютерной томографии легких у пациентов этой группы поражение четверти легких (КТ1) зарегистрировано в 4 случаях, поражение от 25 до 50% (КТ 2) – 8, поражение от 50 до 75% (КТ3) – 12, поражение более 75% (КТ4) – 18 случаев. Необходимость в проведении ИВЛ потребовалась 18 пациентам. Летальный исход был констатирован у 18 человек (42,8% от всех перенесших пневмонию в этой группе).

Во второй группе на момент инфицирования SARS-CoV-2 полная ремиссия была достигнута у 10, частичная у 7 пациентов.

В данной группе у 17 больных ХЛЛ был зарегистрирован 21 случай пневмонии ассоциированной с инфекцией COVID-19. 14 пациентов пере-

несли пневмонию однократно. Рецидивирующее течение пневмонии, ассоциированной с COVID-19, отмечено у 3 человек (у двух – 2, и у одного – 3 эпизода).

Во второй группе двустороннее поражение легких отмечено в 14 случаях, одностороннее в семи случаях. Тяжелое течение пневмонии зарегистрировано в 14, средней степени тяжести в шести случаях, легкое течение – 1 случай. По данным компьютерной томографии поражение легких КТ1 – в 4 случаях, КТ 2 – в 10, КТ3 – в 7 случаях, КТ4 не было зарегистрировано. Летальные исходы, обусловленные Covid-19-ассоциированной пневмонией, либо прогрессией ХЛЛ в этой группе не зарегистрированы.

Таким образом, в обеих группах больных ХЛЛ отмечена высокая заболеваемость Covid-19-ассоциированной пневмонией и тяжелое течение воспалительного процесса в легких. В тоже время ни одному пациенту, получавшему терапию ибрутинибом, не потребовалась ИВЛ. Среди лиц, которые получали терапию с использованием ритуксимаба, ИВЛ потребовалась в 18 случаях. Среди пациентов первой группы (терапия по протоколам FCR и RB) летальность составила 42,8%. Среди больных, находившихся на терапии ибрутинибом, летальный исход при присоединении пневмонии либо вследствие прогрессирования гемобластоза не зарегистрирован. Благоприятный исход в группе пациентов получающих терапию ибрутинибом может быть обусловлен следующими факторами:

1. Иммуномодулирующее действие ибрутиниба. В то время как протоколы, содержащие моноклональные антитела, наоборот способствуют прогрессированию иммунодефицита.

2. Большая вероятность достижения полного ответа на применяемую терапию у таких пациентов, по сравнению с пациентами, получающими протоколы FCR и RB.

3. Возможность проведения терапии ибрутинибом в амбулаторных условиях и сведение к минимуму необходимости посещать лечебные учреждения, где возможна концентрация пациентов с вирусной инфекцией. Протоколы, содержащие моноклональные антитела, в большинстве случаев проводятся в стационарных условиях, где возможно инфицирование.

4. Более молодой возраст пациентов получавших ибрутиниб – до 70 лет. Возраст старше 73 лет – является предиктором неблагоприятного исхода пневмонии ассоциированной с Covid-19 [3]. В первой группе летальный исход констатирован у семи из восьми пациентов в возрастной группе старше 73 лет.

Заключение. Таким образом, ингибиторы тирозинкиназы Брутона являются наиболее безопасными и эффективными при терапии пациентов с ХЛЛ в период пандемии COVID-19. Это обусловлено иммуномодулирующим действием ибрутиниба; большей вероятностью достижения полного ответа у таких пациентов, по сравнению с пациентами, получающими протоколы с использованием моноклональных антител; возможностью проведения терапии в амбулаторных условиях и сведением к минимуму необходимости посещать лечебные учреждения, где возможна концентрация пациентов с вирусной инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19 // под ред. И.В. Поддубной. М.: «Эконом-Информ», 2022. 140 с.
2. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Ткачева С.И., Каленбет Л.И., Гоборов Н.Д. Нарушение эндобронхиальной микрогемоциркуляции у больных множественной миеломой // Дальневосточный медицинский журнал. 2010. № 2. С. 30-33.
3. Кочнева О.Л., Барях Е.А., Мисюрина Е.Н., Желнова Е.И., Яцков К.В., Чуднова Т.С., Поляков Ю.Ю., Макешова А.Б., Мингалимов М.А., Иванова Д.Д., Шимановская Л.Т., Зотина Е.Н., Толстых Т.Н., Гришина Е.Ю., Гаглоева Д.Э., Якимец В.Н., Конева А.И., Каримова Е.А. Хронический лимфолейкоз в сочетании с COVID-19: особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза // Онкогематология. 2023. №18(4). С. 64-73. [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-64-73](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-64-73)
4. Ландышев Ю.С., Войцеховский В.В., Щербань Н.А., Лазуткина Е.Л., Кравец Е.С., Даниленко С.А., Гладун Е.А., Ткачева С.И., Каленбет Л.И. Эндобронхиальная микрогемоциркуляция при заболеваниях внутренних органов // Дальневосточный медицинский журнал. 2012. №1. С. 6-12.
5. Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Сорокина Т.В. Диагностика и лечение хронического лимфолейкоза // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Т.2. / под. ред. акад. РАН В.Г. Савченко. М.: НМИЦ Гематологии. 2018. С. 323-359. ISBN: 978-5-89816-164-4
6. Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. 2022 г. 101 с. Утверждены Минздравом РФ. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/hronicheskij-limfocitarnyj-lejkoz1.pdf?ysclid=ltv2v7yykp921709434>.

7. Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение / под ред. Е.А. Никитина, В.В. Птушкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 480 с.

8. Binnet J.L., Auquer A., Dighiero G.H., Chastang S., Piguët H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M.J., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbès S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis // Cancer. 1981. Vol.48, Iss.1. P.198-206. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810701\)48:1<198::aid-CNCR2820480131>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-CNCR2820480131>3.0.co;2-v).

9. Thibaud S., Tremblay D., Bhalla S., Zimmerman B., Sigel K., Gabrilove J. Protective role of Bruton tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19 // Br. J. Haematol. 2020. Vol. 190(2). e73-e76. doi: 10.1111/bjh.16863. Epub 2020 Jun 4. DOI: [10.1111/bjh.16863](https://doi.org/10.1111/bjh.16863).

В.Ю. Мишин¹, д-р мед. наук, А.В. Мишина^{2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», г. Москва

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», г. Москва

³ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница №3 им. проф. Г.А.Захарына», г. Москва

ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ КОМОРБИДНОСТИ COVID-19, ТУБЕРКУЛЕЗА И ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ ПО МАТЕРИАЛАМ ДВУХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Введение. Коморбидность туберкулеза (ТБ) и ВИЧ-инфекции является классической моделью одновременного развития нескольких патологии, где по мере развития иммунодефицита (ИД) присоединяются вторичные оппортунистические инфекции органов дыхания (ОИОД), что сопровождается высокой летальностью [1]. В настоящее время в иностранных и отечественных источниках имеются многочисленные публикации, освещающие

особенности клиники, диагностики и лечения больных с коморбидностью COVID-19 и ВИЧ-инфекции [3, 4] или ТБ и COVID-19 [7, 8], где представлены данные об особенностях клинико-рентгенологических проявлений коморбидной патологии и влияния COVID-19 на клинические проявления и течение ВИЧ-инфекции или ТБ. Коморбидность ТБ, ОИОД и COVID-19 создает определенные проблемы на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД в плане диагностики, оценки клинико-рентгенологических проявлений, особенностей течения, своевременного адекватного этиологического лечения и исходов, при этом публикации, посвященные данной проблеме, совершенно не представлены в отечественной и зарубежной литературе.

Целью исследования является изучение особенностей диагностики, течения и исходов коморбидного течения ТБ, ОИОД и COVID-19 у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД по материалам двухлетнего когортного наблюдения.

Материалы и методы исследования. Представлены материалы проспективного динамического двухлетнего когортного наблюдения у 58 больных, которые были разделены на 1-ю группу (основную) и 2-ю (группу сравнения). 1-ю группу составили 29 больных ТБ с выделением микобактерий туберкулеза (МБТ) и коморбидностью с ОИОД и COVID-19, 4В стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ. Возраст пациентов в группе – 26-56 лет, мужчин было 19 (65,5±8,8%) и женщин – 10 (34,5±8,8%). Во 2-ю группу вошли 29 аналогичных больных, отобранных по принципу «копия-пара» и полностью идентичных больным 1-й группы, с практически сходными возрастными, гендерными, социальными и клинико-лабораторными параметрами, но без COVID-19.

Культура МБТ у больных была получена из диагностического материала респираторного тракта (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, биопсийный материал, полученный при бронхоскопии и пункциях внутригрудных лимфатических узлов) и других органов (кровь, моча, кал и пункции периферических лимфатических узлов) при посеве на плотную среду Левенштейна-Йенсена в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960 и с определением лекарственной устойчивости полученной культуры к противотуберкулезным препаратам (ПТП) методом абсолютных концентраций [6]. Для выявления возбудителей ОИОД, таких как микобактериоз легких, вызываемый *Mycobacterium nontuberculosis*, бактериальная пневмония – *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), атипичная пневмония – *Legionella pneu-*

trophila (*L. pneumophila*), *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) и *Chlamydophila pneumoniae* (*C. pneumoniae*), кандидозная пневмония – *Candida albicans* (*C. albicans*) и вирусная пневмония – *Herpesvirus Simplex* 1 типа или *Cytomegalovirus Human* применялись бактериологические, вирусологические, иммунологические методы и полимеразная цепная реакция (ПЦР) диагностического материала [5].

Для этиологической диагностики COVID-19 применялась амплификация РНК SARS-CoV-2 с обратной транскрипцией и флуоресцентной детекцией методом полимеразной цепной реакции в реальном времени [2]. Всем пациентам проводилось комплексное клиническое, лабораторное, иммунологическое (определение количества CD4+ лимфоцитов методом проточной цитофлюориметрии и вирусной нагрузки по количеству копий РНК ВИЧ в периферической крови) и лучевые исследования, включавшие компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), магниторезонансную томографию (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2019 с вычислением среднего показателя в группе и стандартной ошибки среднего, доверительного интервала (СИ).

Результаты исследования. У всех 58 больных 1-й и 2-й группы ВИЧ-инфекция была первым заболеванием. На момент диагностики у 42 (72,4±5,9%) пациентов установлен парентеральный путь заражения, у 16 (27,6±5,9%) – половой. Все они состояли на учете СПИД-центра, который практически не посещали ввиду социальной дезадаптации и отсутствия приверженности к обследованию и лечению и практически АРВТ не принимали. Все пациенты страдали наркозависимостью, употребляли алкогольные напитки и курили табачные изделия. У всех больных диагностированы сопутствующие заболевания: вирусный гепатит В или С и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 39 (67,2±6,2%).

В наблюдаемых группах количество CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови практически не различалось. В 1-й группе количество CD4+ лимфоцитов в диапазоне 50-30 кл./мкл крови было у 10,3±5,6% больных, 29-20 кл./мкл крови – у 31,0±8,5%, 19-10 кл./мкл крови – у 34,5±8,8% и менее 9 – у 24,1±7,9%. Во 2-й группе, соответственно – у 13,8±6,4%, у 34,5±8,8%, у 31,0±8,5% и у 20,7±7,5% ($p>0,05$). Среднее количество CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови также было одинаковым и составляло у больных 1-й группы 24,1±0,64 и кл./мкл крови, а во 2-й группе – 29,7±0,54 ($p>0,05$). При этом

вирусная нагрузка у больных в обеих наблюдаемых группах была более 500 000 РНК ВИЧ копий/мл крови.

Частота различных ОИЛ и частота их возбудителей у больных в наблюдаемых группах существенно не различалась. Бактериальная пневмония, вызванная *S. Pneumonia*, была диагностирована в 1-й группе у $34,5 \pm 8,8\%$, а во 2-й – у $27,6 \pm 8,2\%$; вызванная *H. influenzae*, соответственно – в $24,1 \pm 7,9\%$ и в $20,6 \pm 7,5\%$; вызванная *S. aureus*, соответственно – в $13,8 \pm 6,4\%$ и в $17,2 \pm 8,5\%$ ($p > 0,05$); атипичная пневмония, вызванная *L. pneumophila*, соответственно – в $20,6 \pm 7,5\%$ и в $17,2 \pm 8,5\%$ ($p > 0,05$); вызванная *M. pneumoniae*, соответственно – в $17,2 \pm 8,5\%$ и в $13,8 \pm 6,4\%$ ($p > 0,05$); вызванная *C. pneumoniae*, соответственно – $13,8 \pm 6,4\%$ и $17,2 \pm 8,5\%$ ($p > 0,05$). Пневмоцистная пневмония, вызванная *P. Jiroveci*, была диагностирована в 1-й группе у $24,1 \pm 7,9\%$ больных, а во 2-й – у $20,6 \pm 7,5\%$ ($p > 0,05$); кандидозная пневмония, соответственно – у $31,0 \pm 8,5\%$ и у $34,5 \pm 9,0\%$ ($p > 0,05$); вирусная пневмония, вызванная *Herpes virus simplex* 1 типа, соответственно – у $26,7 \pm 8,3\%$ и у $24,1 \pm 7,9 \pm 7,9\%$ ($p > 0,05$) и *Cytomegalovirus hominis*, соответственно – у $20,6 \pm 7,5\%$ и $17,2 \pm 8,5\%$ ($p > 0,05$); микобактериоз легких, вызванный *M. aviumcomplex*, соответственно – у $31,0 \pm 8,5\%$ и $27,6 \pm 8,2\%$ ($p > 0,05$). При этом сочетание двух ОИЛ было у 12 больных в 1-й группе и у 11 больных во 2-й, а сочетание трех, соответственно – у 3 и 4.

Клиническая картина болезни у больных 1-й и 2-й группы практически не различалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации и общими воспалительными изменениями, а также одышкой, кашлем, выделением слизисто-гнойной мокроты и наличием разнокалиберных хрипов в легких, а в ряде случаев, отмечались кожные высыпания, аносмия, дисгевзия и нейросенсорная потеря слуха, гипоксемия, ДВС-синдром, тромбозы и тромбоземболии, в ряде случаев – синдром Гийена-Барре.

На КТ ОГК у больных в наблюдаемых группах визуализировался комплекс одновременного сочетания четырех патологических синдромов: диссеминации, патологии плевры, усиления легочного рисунка и аденопатии. При этом площадь поражения легких у больных 1-й и 2-й группы составляла 80-100% и была практически сопоставимой. Дифференцировать данные изменения на КТ ОГК по конкретным патологиям не представляется возможным в виду сходства КТ-признаков. При этом диагностика возможна только при микробиологическом, вирусологическом и молекулярно-генетическом установлении этиологии возбудителей туберкулеза, ОИОД, COVID-19 и ВИЧ-инфекции.

В наблюдаемых группах МБТ чувствительные ко всем ПТП и монорезистентные у больных не выявлялись. Полирезистентные в 1-й группе были у $27,6 \pm 8,3\%$, во 2-й группе – у $20,7 \pm 7,5\%$ ($p > 0,05$). Большинство больных МБТ имели множественную и широкую лекарственную устойчивость (МЛУ и ШЛУ), соответственно – $44,8 \pm 8,2\%$ и $51,7 \pm 9,3\%$; $27,6 \pm 8,3\%$ и $27,6 \pm 8,3\%$ ($p > 0,05$).

Исходы коморбидного течения заболеваний у больных в наблюдаемых группах практически не отличались. Так, через 2 года наблюдения клинического случаев излечения не установлено. Значительное улучшение было достигнуто только при применении АРВТ и адекватной химиотерапии ТБ и ОИОД и характеризовалось снижением уровня иммунодефицита и вирусной нагрузки, а также улучшением клинического состояния, уменьшении интоксикации, воспалительных изменений респираторной системы и частичным рассасыванием патологических изменений в легких, что установлено у пациентов 1-й группы в $24,1 \pm 7,9\%$ случаев и 2-й – в $20,77,5\%$ ($p > 0,05$). Прогрессирование установлено в 1-группе у $31,0 \pm 8,0\%$ больных и во 2-й – у $41,4 \pm 9,1\%$ ($p > 0,05$); летальный исход, соответственно – у $41,3 \pm 9,1\%$ и у $37,9 \pm 9,0\%$ ($p > 0,05$). Прогрессирование и летальный исход связаны с отсутствием приверженности к лечению, наркозависимостью, тяжелым и генерализованным туберкулезом и прогрессированием ОИОД.

Таким образом, больные ВИЧ-инфекцией с коморбидностью ТБ, ОИОД и COVID-19, также как и без COVID-19, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД представляют высокую группу риска тяжелого течения и летального исхода, ввиду не только коморбидного течения заболевания, но и социальной дезадаптации и отсутствия приверженности к обследованию и лечению. Это требует в обязательном порядке организовать активное обследование больных ТБ и ВИЧ-инфекцией, особенно на поздних ее стадиях, для установления этиологического диагноза ОИОД с целью проведения комплексного лечения и снижения летальности данного контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вознесенский С.Л., Ермак Т.Н., Кожевникова Г.М., Абрамова Е.В. Сочетанные вторичные заболевания у ВИЧ-инфицированных больных // Инфекционные болезни. 2022. № 20(2). С. 97-103. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-97-103
2. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика диагностика и

лечение новой короновирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (09.12.2022); 259 с.

3. Гаус А.А., Климова Н.В. Рентреноморфологические особенности течения COVID-19 и ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2021. №13(2). С. 77-84. DOI: 10.22328/2077-9828-2021-13-2-77-84

4. Еремушкина Я.М., Кускова Т.К., Филиппов П.Г., Потеева С.А., Огиенко О.Л. Особенности течения сочетанной инфекции COVID-19 и ВИЧ // Врач. 2022. №33(5). С. 18-23. DOI: 10.29296/25877305-2022-05-04

5. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции, Национальная вирусологическая ассоциация, 2020. 87 с.

6. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», 2022. 151 с.

7. Cabelloa A., Zamarroa B., Nistalb S., Victorc V., Hernández J., Prieto-Pérez L., Carrilloa I., Álvarez B., Fernández-Roblas R., Hernández-Segura M., Becares J., Benito J.M., Rallón N., Téllez R., Castañón Á.L., Herrero A., Górgolas M. COVID-19 in people living with HIV: A multicenter case-series study // International Journal of Infectious Diseases. 2021. Vol. 102. P. 310-315. DOI: creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

8. Stochino C., Villa S., Zucchi P., Parravicini P., Gori A., Raviglione M.C. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital // Eur. Respir. J. 2020. Vol. 56(1). P. 2001708. DOI: 10.1183/13993003.017082020

Т.В. Сычева

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

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ

Введение. Обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) представляют собой эпизоды острого ухудшения симптомов, продолжающиеся обычно несколько дней, которые прерывают естественный

прогресс заболевания. Они способствуют неблагоприятным последствиям болезни, включая прогрессирующее снижение легочной функции, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, ухудшение качества жизни и даже летальные исходы [1, 2].

Известно, что сердечно-сосудистые осложнения ХОБЛ связаны с эндотелиальной дисфункцией, которая может служить их предикторами [2, 3]. В многоцентровом исследовании, проведенном в Японии, установлено, что вазодилатация плечевой артерии, индуцированная нитроглицерином, оказалась независимо связанной с вероятностью возникновения будущих сердечно-сосудистых событий. Сочетание измерений поток-опосредованной вазодилатации и нитроглицерин-индуцированной вазодилатации значительно улучшило прогностическое значение для первых крупных сердечно-сосудистых событий [4]. Тем не менее, роль изменений сосудистой реактивности различного генеза в развитии нарушений сердечной деятельности у больных ХОБЛ в стадии обострения недостаточно изучена.

Цель исследования заключалась в оценке диагностической значимости показателей реактивности плечевой артерии при обострении ХОБЛ.

Материалы и методы. В рамках одноцентрового проспективного когортного наблюдательного исследования было обследовано 128 человек, среди которых 103 пациента с обострением ХОБЛ, обратившихся в клинику ДНЦ ФПД. В выборке присутствовали 85 мужчин и 18 женщин европеоидной расы. Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями Российского респираторного общества (2024). Пациенты, согласно классификации GOLD (2023), были разделены на три группы: группа А (n=21), группа В (n=24) и группа Е (n=58). Диагноз ХОБЛ и степень ограничения ОФВ₁ подтверждены результатами спирометрии на аппарате Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) после пробы с бронхолитиком. Для проведения исследования была сформирована контрольная группа, в состав которой вошли 25 человек, не имевших ХОБЛ и других заболеваний, влияющих на дыхательную функцию.

Ультразвуковое исследование реактивности плечевой артерии было выполнено на цифровом аппарате Vivid E90 (GE, США) с использованием линейного датчика 10 МГц. По методу D.S. Celermajer et al. [5] проводили исходное измерение диаметра и скорости кровотока в плечевой артерии в точке, расположенной на 4 см выше локтевого сгиба. Стимулом, вызывающим зависимость от эндотелия дилатацию периферических артерий, была

реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной проксимальнее места измерения. После определения исходных данных в манжете создавалось давление на 40-50 мм рт. ст. выше систолического. Диаметр и скорость оценивали после снятия манжеты через 40-60 сек. После восстановления диаметра артерии (через 15 мин.) пациент сублингвально принимал 0,5 мг нитроглицерина в качестве эндотелийнезависимого стимула, вызывающего релаксацию периферических сосудов. Измерение повторяли через 2 мин. после приема нитроглицерина. Реакцию на усиление кровотока рассчитывали, как разницу диаметра на фоне реактивной гиперемии и исходного в фазу диастолы, реакцию на нитроглицерин – как разницу диаметра на 2-й мин. после приема нитроглицерина и исходного.

Проведение всех диагностических манипуляций проводили по письменному согласию пациентов. Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи программы Statistica 10.0 на основе стандартных методов вариационной статистики. В рамках нашего исследования была проведена оценка различий между двумя независимыми группами с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Уровень значимости различий считали достоверным при $p < 0,05$. Для оценки связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом рангового коэффициента корреляции по Спирмену (R_s).

Результаты исследования

Как следует из данных, представленных в таблице 1, статистически значимых различий исходного диаметра плечевой артерии между группами не было выявлено, за исключением группы Е, в которой он был достоверно больше, чем в контрольной группе. Диаметр плечевой артерии после пробы с реактивной гиперемией был, напротив, меньше в группах В и Е по сравнению с контрольной. Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) во всех группах пациентов была резко снижена по сравнению с контрольной, свидетельствуя о существенном нарушении сосудодвигательной функции эндотелия плечевой артерии у пациентов с обострением ХОБЛ. Эндотелий-независимая вазодилатация (ЭНВД) оказалась также существенно сниженной во всех группах пациентов по сравнению с контрольной группой, но в меньшей степени, чем ЭЗВД.

В ходе пробы с реактивной гиперемией была зафиксирована парадоксальная вазоконстрикторная реакция в группе А у 6 человек, в группе В – у 9 человек, в группе Е – у 10 человек. Отсутствие изменений диаметра пле-

чевой артерии наблюдалось у 2 человек в группе А, у 5 человек группы В, у 4 человек группы Е. При проведении пробы с нитроглицерином парадоксальных реакций не выявлено ни у одного пациента. В контрольной группе ни в одном случае не было зафиксировано парадоксальной реакции плечевой артерии в ходе выполнения обеих проб.

Таблица 1

Основные показатели реактивности плечевой артерии (Ме[Q1;Q3])

Показатель	Контрольная группа	Группа А	Группа В	Группа Е
Исходный диаметр ПА, мм	4,0 [3,80;4,20]	4,0 [3,90;4,50] p=0,1196	4,10 [3,90;4,50] p=0,3649 p ₁ =1,0000	4,2 [3,90;4,70] p=0,0005 p ₁ =0,3865 p ₂ =0,3626
Диаметр ПА после пробы ЭЗВД, мм	4,5 [4,30;4,80]	4,4 [4,20;4,50] p=0,0659	4,3 [4,00;4,50] p=0,0218 p ₁ =0,7462	4,5 [4,0;4,80] p=0,0025 p ₁ =0,2865 p ₂ =0,1976
ЭЗВД, %	12,7 [11,00;14,00]	4,30 [0,00;8,30] p<0,0001	2,2 [1,90;7,60] p<0,0001 p ₁ =0,4248	4,0 [0,0;7,80] p<0,0001 p ₁ =0,9079 p ₂ =0,3019
Диаметр ПА после пробы ЭНВД, мм	4,5 [4,30;4,80]	4,4 [4,20;4,50] p=0,3428	4,3 [4,20;4,70] p=0,1329 p ₁ =0,7088	4,5 [4,10;4,90] p=0,0008 p ₁ =0,3019 p ₂ =0,2015
ЭНВД, %	13,5 [13,00;14,60]	6,8 [4,35;9,90] p<0,0001	5,4 [4,00;7,60] p<0,0001 p ₁ =0,0698	6,2 [4,20;8,30] p=0,0001 p ₁ =0,7039 p ₂ =0,0496

Примечание: ПА – плечевая артерия; ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация; ЭНВД – эндотелий-независимая вазодилатация; p – достоверность различия с контролем, p₁ – достоверность различия с группой А, p₂ – достоверность различия с группой В.

При проведении корреляционного анализа в объединенной когорте всех обследованных больных ХОБЛ обнаружена достоверная отрицательная связь толщины передней стенки правого желудочка сердца с эндотелий-независимой вазодилатацией (Rs=-0,21; p=0,0333), отражающая зависимость развивающейся гипертрофии правого желудочка от нарушений вазодилатирующей способности сосудистого русла. На рисунке 1 показан график указанной регрессионной зависимости. Снижение вазодилатирующей

способности (ЭНВД) у пациентов с обострением ХОБЛ влияло на уровень среднего давления в легочной артерии ($R_s=-0,23$; $p=0,0189$). Выявлена достоверная положительная связь между ЭЗВД и показателем TAPSE, отражающим систолическую функцию правого желудочка ($R_s=0,20$; $p=0,0443$). При клинко-ультразвуковых сопоставлениях обращает на себя внимание наличие отрицательной корреляционной взаимосвязи биохимического маркера системной воспалительной реакции – С-реактивного белка с ЭНВД ($R_s=-0,25$; $p=0,0189$).

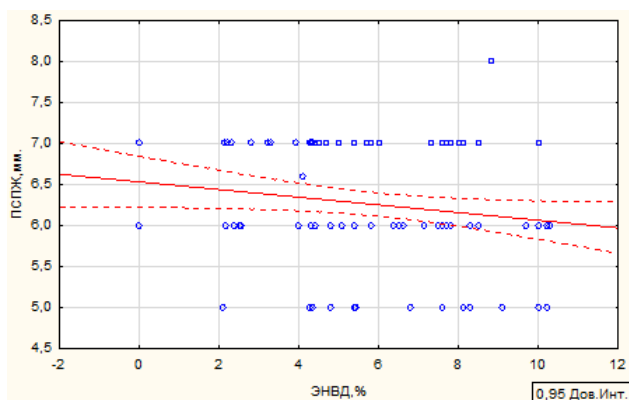


Рис. 1 – Зависимость толщины передней стенки правого желудочка (ПСПЖ, мм) от эндотелий-независимой вазодилатации (ЭЗВД, %)

Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженных нарушений сосудистой реактивности у пациентов с ХОБЛ в стадии обострения. В их генезе существенную роль играют механизмы системного воспаления, что подтверждается найденной отрицательной корреляционной взаимосвязью между ЭНВД и уровнем С-реактивного белка. Более выраженное снижение ЭЗВД по сравнению с ЭНВД свидетельствует о преобладающей роли нарушений сосудодвигательной функции эндотелия в развитии изменений сосудистой реактивности при обострении ХОБЛ.

Снижение вазодилатационной способности может служить важным фактором повышения постнагрузки на правый желудочек, приводящим к его гипертрофии, за счет повышения давления в легочной артерии, о чем свидетельствуют выявленные корреляции ЭНВД с толщиной передней стенки правого желудочка и уровнем среднего давления в легочной артерии.

Исследование изменений сосудистой реактивности плечевой артерии с помощью пробы с реактивной гиперемией и нитроглицериновой пробы необходимо рекомендовать при проведении комплексной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных с обострением ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report). Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Stolz D., Mkorombindo T., Schumann D.M., Agusti A., Ash S.Y., Bafadhel M., Bai C., Chalmers J.D., Criner G.J., Dharmage S.C., Franssen F.M.E., Frey U., Han M., Hansel N.N., Hawkins N.M., Kalhan R., Konigshoff M., Ko F.W., Parekh T.M., Powell P., Rutten-van Mölken M., Simpson J., Sin D.D., Song Y., Suki B., Troosters T., Washko G.R., Welte T., Dransfield M.T. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission // *Lancet*. 2022. Vol. 400, №10356. P. 921-972. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01273-9
3. Норматова К.Ш., Рахимова Д.А. Состояние эндотелий-зависимой вазорегуляции и эффективность режимов терапии при хронической обструктивной болезни легких // *Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования: сб. статей по материалам XXXVII междунар. науч.-практ. конф. № 6 (33)*. М.: Интернаука, 2020. С. 23-29.
4. Kajikawa M., Maruhashi T., Hida E., Iwamoto Y., Matsumoto T., Iwamoto A., Oda N., Kishimoto S., Matsui S., Hidaka T., Kihara Y., Chayama K., Goto C., Aibara Y., Nakashima A., Noma K., Higashi Y. Combination of flow-mediated vasodilation and nitroglycerine-induced vasodilation is more effective for prediction of cardiovascular events // *Hypertension*. 2016. Vol.67, №5. P.1045-1052. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06839
5. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. 1992. Vol. 340, №8828. P.1111–1115. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f

А.С. Шульга

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ЭХОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С COVID-19 И НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Введение. Согласно научным данным, поражение миокарда при COVID-19 может быть следствием прямого воздействия вируса SARS-CoV-2, а также возникать в результате дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вызванной изменением экспрессии белка ACE 2 [3]. Воспаление в сердечной мышце и развитие иммунотромбоза у инфицированных лиц ведут к серьезным осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы, таким как сердечная недостаточность, нарушение ритма сердца и его проводимости [2, 8]. Исследования показывают, что причиной возникновения аритмий может стать повышенная активность катехоламинергической системы, связанная с усилением синтеза IL-6 и TNF- α , которые удлиняют потенциалы действия желудочков через изменение экспрессии калиевых и кальциевых ионных каналов в кардиомиоцитах [1]. Также существует предположение, что одним из факторов повреждения миокарда при COVID-19 является разрушение нестабильных атеросклеротических бляшек под действием воспалительного ответа [6, 8]. Известно, что воспаление и повреждение эндотелия сосудов повышают вероятность тромботических осложнений, от которых зависит тяжесть течения болезни и ее исходы у молодых пациентов с COVID-19 [4].

Однако, несмотря на значительное количество данных о поражении сердечно-сосудистой системы у пожилых людей с COVID-19 [5, 7], пока нет ясного понимания того, насколько различаются результаты лабораторных и инструментальных исследований, отражающие степень повреждения миокарда у молодых пациентов.

Цель исследования: установить особенности клинико-лабораторных показателей у пациентов молодого возраста с COVID-19 и нарушениями сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось среди мужчин и женщин в возрасте от 18 до 44 лет с COVID-19 средней степе-

ни тяжести ($n = 268$). Основную группу составили 55 участников исследования с первично диагностированными нарушениями сердечно-сосудистой системы. В группу сравнения вошли 213 пациентов без кардиоваскулярной патологии. Пациенты с нарушениями сердечно-сосудистой системы были распределены следующим образом: подгруппа с острым экссудативным перикардитом – 26 пациентов, подгруппа с острым инфарктом миокарда (ОИМ) – 15, подгруппа с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) – 14. Оценивали показатели С-реактивного белка (СРБ), мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP), тропонина I и эхографические данные, характеризующие состояние сократительной функции левого желудочка (фракция выброса (ФВ), конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический объемы (КСО)).

Исследование было выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (с поправками 2013 года) и получило одобрение локального комитета по биомедицинской этике.

Статистический анализ проводился в SPSS® Statistics 23.0 (США). Количественные данные представлены как медиана (Me) и межквартильный размах (Q_{25} ; Q_{75}). Сравнения в независимых группах проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для множественных сравнений применяли критерий Краскела-Уоллиса. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Анализ данных лабораторных исследований, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы, у пациентов основной группы выявил значительное повышение содержания СРБ – до 37,9 (22,2; 73,3) мг/л, что существенно превышает показатели группы сравнения ($p=0,001$) (табл.). Также отмечено увеличение уровней тропонина I и NTproBNP до 0,6 (0,4; 2,9) нг/мл ($p<0,001$) и 757,0 (597,0; 924,0) пг/мл ($p<0,001$) соответственно. В результате внутригруппового попарного сравнения установлено, что уровень СРБ у пациентов с перикардитом был выше, чем у пациентов с ОНМК ($p=0,001$). Аналогичные изменения отмечались при сопоставлении групп пациентов с ОИМ и ОНМК ($p=0,001$). При этом сравнение подгрупп с перикардитом и ОИМ значимых отличий не выявило ($p = 0,264$). Концентрация тропонина I и NTproBNP была выше у пациентов с ОИМ по сравнению с пациентами с перикардитом ($p<0,001$ и $p=0,047$, соответственно) и ОНМК ($p=0,001$ и $p=0,043$, соответственно).

Проведенный сравнительный анализ основных объемов и сократительной функции левого желудочка показал следующие результаты. В основной группе показатель ФВ составил 57,0 (47,5; 63,0)%, что оказалось ниже, чем в группе сравнения ($p=0,005$). Конечно-диастолический объем составил 95,0 (85,0; 103,5) мл, а КСО – 35,0 (28,0; 41,5) мл. Эти данные существенно не отличались от значений в группе сравнения ($p=0,200$ и $p=0,119$ соответственно).

Таблица

Некоторые лабораторные и функциональные показатели состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19

Показатели	Основная группа			Группа сравнения	p
	Перикардит	ОИМ	ОНМК		
СРБ, мг/л	46,3 (24,9; 76,0)	67,8 (38,4; 84,1)	22,2 (15,8; 33,2)	20,7 (10,8; 57,1)	$p_1=0,002$ $p_3=0,659$ $p_4=0,264$ $p_{2,5,6}=0,001$
Тропонин I, нг/мл	0,5 (0,3; 0,5)	4,0 (2,9; 5,2)	0,6 (0,3; 1,6)	0,13 (0,06; 0,4)	$p_{1-5}<0,001$ $p_6=0,001$
NTproBNP, пг/мл	757,0 (579,5; 873,0)	930,5 (715,3; 1167,8)	718,5 (472,5; 886,3)	282,0 (180,0; 444,0)	$p_{1-3}<0,001$ $p_4=0,047$ $p_5=0,071$ $p_6=0,043$
КДО, мл	92,5 (83,1; 112,8)	93,7 (83,8; 99,8)	96,5 (85,8; 102,8)	96,0 (89,0; 105,0)	$p_1=0,409$ $p_2=0,261$ $p_3=0,554$ $p_4=0,975$ $p_5=0,850$ $p_6=0,480$
КСО, мл	35,0 (27,0; 44,2)	32,1 (26,5; 36,0)	41,0 (34,8; 43,5)	34,0 (27,0; 37,0)	$p_1=0,370$ $p_2=0,510$ $p_3=0,012$ $p_4=0,289$ $p_5=0,036$ $p_6=0,005$
ФВ, %	58,00 (56,5; 64,00)	46,50 (44,00; 49,25)	59,00 (54,00; 63,25)	62,00 (56,00; 64,00)	$p_1=0,675$ $p_2<0,0001$ $p_3=0,493$ $p_{4-6}=0,001$

Примечание: p_1 – значимость различий между подгруппой с перикардитом и группой сравнения; p_2 – значимость различий между подгруппой с ОИМ и группой сравнения; p_3 – значимость различий между подгруппой с ОНМК и группой сравнения; p_4 – значимость различий между подгруппами с перикардитом и ОИМ; p_5 – значимость различий между подгруппами с перикардитом и ОНМК; p_6 – значимость различий между подгруппами с ОИМ и ОНМК.

Внутригрупповой попарный анализ выявил значительную вариативность показателей ФВ. Минимальные значения наблюдались у пациентов с ОИМ по сравнению с пациентами с перикардитом и ОНМК ($p=0,001$). Показатели КДО также не имели существенных различий между подгруппами основной группы ($p>0,05$). Конечно-систолический объем был снижен в подгруппах с перикардитом ($p=0,036$) и ОИМ ($p = 0,005$) по сравнению с подгруппой с ОНМК. Различия между подгруппами с перикардитом и ОИМ отсутствовали ($p=0,289$).

Таким образом, поражение сердечно-сосудистой системы у молодых пациентов со средней степенью тяжести COVID-19 ассоциируется с повышенными уровнями С-реактивного белка, NTproBNP и тропонина I, а также со снижением фракции выброса левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов В.А., Ливзан М.А., Гаус О.В. COVID-19 и нарушения сердечного ритма – есть ли связь? // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022. Т.3, №3. С. 17-24. EDN: ZPMEQR. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-3-17-24>
2. Осипова О. А., Шепель Р. Н., Каруцкая О. А., Комисов А. А., Демко В. В., Белоусова О. Н., Чупаха М. В. Роль циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19 // Актуальные проблемы медицины. 2023. Т.46, №3. С. 231-244. EDN: XSDXLH. <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2023-46-3-231-244>
3. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K., Scherschel K., Kirchhof P., Escher F., Schultheiss H.P., Blankenberg S., Püschel K., Westermann D. Association of Cardiac Infection with SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases // JAMA Cardiol. 2020. Vol.5, Iss.11. P.1281-1285. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>
4. Edler C., Schroder A.S., Aepfelbacher M., Fitzek A., Heinemann A., Heinrich F., Klein A., Langenwalder F., Lutgehetmann M., Meisner K., Puschel K., Schadler J., Steurer S., Mushumba H., Sperhake J.P. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany // Int. J. Legal. Med. 2020. Vol.134, Iss.4. P. 1275-1284. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02317-w>
5. Etkin Y., Conway A.M., Silpe J., Qato K., Carroccio A., Manvar-Singh P., Giangola G., Deitch J.S., Davila-Santini L., Schor J.A., Singh K., Mussa F.F., Landis G.S. Acute arterial thromboembolism in patients with COVID-19 in the

New York City Area // Ann. Vasc. Surg. 2021. Vol.70. P. 290-294. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.08.085>

6. Ghasemzadeh N., Kim N., Amlani S., Madan M., Shavadia J.S., Chong A.Y., Bagherli A., Bagai A., Saw J., Singh J., Dehghani P. A Review of ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19 // Cardiol. Clin. 2022. Vol.40, Iss.3. P. 321-328. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2022.03.007>

7. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Fagot Gandet F., Fafi-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Angles-Cano E., Sattler L., Mertes P.M., Meziani F. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // Intensive Care Med. 2020. Vol.46, Iss.6. P. 1089-1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>

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

А.В. Ильин, канд. мед. наук, **Е.А. Игнатъева**, канд. мед. наук,
Н.С. Безруков, канд. техн. наук, **Ю.М. Перельман**, член-корр. РАН
*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КРУПНЫХ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОСТПРОЦЕССИНГОВОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Пневмонии – это группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике инфекционных заболеваний, локализующихся в паренхиме и межуточной ткани легкого. Пневмония является одним из са-

мых распространенных инфекционных заболеваний легких и входит в пятерку основных причин смертности людей в мире, несмотря на широкое применение антибиотиков.

Для диагностики пневмонии применяется широкий спектр методов лучевой визуализации (флюорография, рентгенография, компьютерная томография (КТ)), наиболее информативный из них – КТ, неоспоримым преимуществом которой является не только подробное наглядное представление воспалительного процесса, но и возможность достоверной количественной оценки морфологической или функциональной патологии с применением постпроцессинговой обработки.

Выявляемые при КТ изменения при пневмонии могут быть разнообразными по своим характеристикам, отличаться по плотности, размерам, могут располагаться в нескольких сегментах, в одном или обоих легких. По данным КТ-исследования удастся визуально оценить не только воспаление в легочной ткани, но и изменения бронхиального дерева – стенки бронхов становятся утолщенными, просветы бронхов сужаются, а в просветах бронхов скапливается слизистое содержимое [1].

Для достоверного определения степени поражения бронхов при пневмонии авторами был разработан собственный алгоритм оценки параметров крупных бронхов, основанный на данных КТ. Показания для выполнения методики – выявление у пациента признаков пневмонии по результатам КТ. Противопоказания – стандартные для рентгенологических исследований (беременность, с ограничением – детский возраст, выраженное двигательное беспокойство). Непосредственно выполнение КТ пациенту является стандартным, производится с задержкой дыхания на вдохе, в положении пациента лежа на спине, область исследования от верхушек легких до вершин косто-диафрагмальных синусов, последующие измерения проводятся с использованием серии сканов с легочным фильтром. Толщина среза 1 мм, шаг реконструкции 1 мм.

Для изучения динамики критериев поражения бронхов при внебольничной пневмонии применяется двойное исследование – первичное выполняется как начальный диагностический этап пациенту с подозрением на пневмонию и повторное, выполненное после лечения, в среднем через 10-14 дней.

Морфометрические показатели бронхов оцениваются с помощью модуля Airway Inspector программного комплекса SlicerCIP1-0 (версия 5.6.2)

(США) [2]. Для анализа были выбраны сегментарные бронхи V1 и V10 правого легкого, как имеющие наиболее вертикальный ход на коронарных реконструкциях и, как следствие, правильный срез на аксиальных сканах, наиболее подходящий для измерений. Использовались следующие показатели: толщина стенки бронха (ТСБ), внутренний диаметр бронха (ВДБ).

В качестве примера визуальная картина измерения параметров сегментарного бронха V10 показана на рисунке 1. Данные первичных измерений морфометрических параметров сравниваются с контрольными, делается вывод о наличии динамических изменений бронхов, в последующем оцениваются и сравниваются результаты визуальной оценки изменений легочной паренхимы при первичном и повторном КТ-исследованиях.

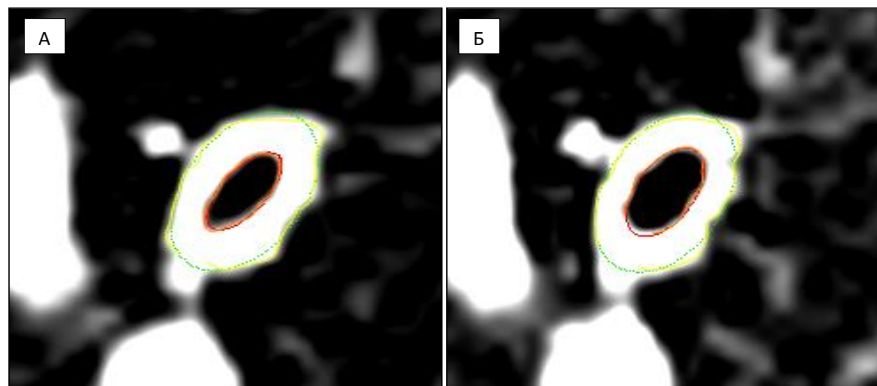


Рис. 1 – Измерение параметров поперечного среза сегментарного бронха V10 правого легкого на аксиальных срезах КТ. А – до лечения пневмонии. Б – после лечения пневмонии. Отмечается уменьшение толщины стенки бронха и увеличение его внутреннего диаметра при контрольном исследовании.

Авторами проведен анализ показателей ВДБ и ТСБ 48 пациентов с внебольничной очаговой пневмонией. Результаты измерений свидетельствуют о патологических изменениях крупных бронхов вне зависимости от локализации и объема патологического процесса в легочной паренхиме, таких как утолщение стенки и уменьшение внутреннего диаметра (таб. 1), а также о положительной динамике после проведенного курса противовоспалительной терапии, которую отражают противоположные данные морфометрии. Отмечена значимая статистическая разница ($p < 0,05$) ВДБ и ТСБ сегментарного бронха V10 до и после лечения (таблица 1).

Таблица 1

Показатели морфометрии у больных внебольничной очаговой пневмонией

Показатели	До лечения		После лечения	
	B1	B10	B1	B10
ВДБ, мм	1,92±0,17	2,14±0,22	1,95±0,21 p=0,3160	2,28±0,26 p=0,0328
ТСБ, мм	1,98±0,15	2±0,15	1,95±0,18 p=0,2232	1,92±0,11 p=0,0355

Примечание: p – значимость различий показателей между группами.

Таким образом, течение даже небольших по объему (очаговых) пневмоний сопровождается изменением морфометрических характеристик бронхов, свидетельствующих о структурных изменениях вследствие воспаления, динамика данных после лечения подтверждает обратимость патологии. Следовательно, КТ позволяет не только визуально оценить наличие пневмонии в легочной ткани, но и, с использованием средств постпроцессинговой обработки и предложенного алгоритма, делает возможным оценить сопутствующее поражение бронхов, что отражается на состоянии вентилиционной функции у данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильин А.В., Игнатьева Е.А., Безруков Н.С., Перельман Ю.М. Рентгено-функциональная диагностика поражения мелких и крупных дыхательных путей у больных внебольничной пневмонией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. № 94. С. 63-70. Doi: 10.36604/1998-5029-2024-94-63-70
2. Chest Imaging Platform (CIP). <https://chestimagingplatform.org/>

Е.А. Игнатьева, канд. мед. наук, **А.В. Ильин**, канд. мед. наук,
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск

СЛУЧАЙ ИНВАЗИВНОГО МИКОЗА У ПАЦИЕНТА СО СМЕШАННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Актуальной проблемой современной медицины по-прежнему остается инфекционная патология, требующая пристального внимания врачей различных специальностей, в том числе ревматологов. Инфекционные болезни

нередко осложняют течение многих системных заболеваний соединительной ткани и являются наиболее частой причиной летального исхода у этих пациентов [1].

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание с разнообразными проявлениями, характеризующееся неконтролируемой воспалительной реакцией. Известно, что применение глюкокортикостероидов (ГКС), иммуносупрессивных препаратов, а особенно их сочетание, увеличивает риск инфицирования условно-патогенными микроорганизмами, такими как *Mycobacterium spp.*, *Pneumocystis jirovecii*, *Nocardia spp.*, а также *Aspergillus spp.* Оказывая противовоспалительное и иммуносупрессивное действие, ГКС подавляют функцию фагоцитов и клеточноопосредованный иммунный ответ, что в разы увеличивает риск развития инфекции [2].

Большинство инфекций, поражающих легкие у больных СКВ, бактериальной природы [3]. Несмотря на рост заболеваемости инвазивными микозами (ИМ) у пациентов с ослабленным иммунитетом, ИМ остаются относительно редкими при СКВ. Возбудителями грибковых заболеваний в большинстве случаев являются дрожжи, плесневая инфекция, включая инвазивный легочный аспергиллез (ИЛА), при СКВ встречается довольно редко, но связана с высокой смертностью [4]. По данным М. Di Franco и соавт.[5], инвазивные микозы были причиной госпитализации у 0,6–3,2% больных СКВ, при этом микотические инфекции характеризовались тяжелым течением и высокой летальностью, достигавшей 25–70%. М. Lao и соавт.[6]. установили связь возникновения инфекционных осложнений с высокой активностью СКВ и использованием больших доз ГКС. При этом инвазивный аспергиллез с поражением легких занимал первое место по частоте микотических осложнений. [6].

Несмотря на это, отмечается довольно слабая настороженность врачей в отношении микозов у данной категории больных. Дифференциальная диагностика между прогрессированием основного заболевания, неблагоприятными реакциями лекарственной терапии, инфекционными осложнениями или комбинацией этих нарушений из-за сходства их клинических проявлений остается сложной задачей.

Наиболее часто инвазивный легочный аспергиллез (ИЛА) вызывается грибами *Aspergillus fumigatus* [7]. Споры этих грибов распространены повсеместно. Чаще всего заражение происходит через верхние дыхательные пути, так же инфекция может проникать через кишечник и поврежденную

кожу. К инвазивным формам относят поражение нижних дыхательных путей, синуситы, инфекции кожи и мягких тканей. Может наблюдаться поражение центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, а также других органов и тканей вследствие гематогенной диссеминации или непосредственного распространения из близко расположенных очагов. Поражение легких наблюдается примерно в 90% случаев заболевания [8].

В дебюте болезни у 1/3 больных ИЛА может быть бессимптомным, первые признаки появляются при прогрессировании микоза. Наиболее ранними симптомами считают кашель (вначале сухой) и лихорадку, устойчивую к антибиотикам широкого спектра действия. В дальнейшем присоединяется одышка, появляются «плевральные» боли в грудной клетке и кровохарканье [8]. Следует иметь в виду, что на фоне терапии ГКС температура тела может быть субфебрильной или нормальной, а болевой синдром минимально выраженным.

Рентгенография органов грудной клетки на ранних стадиях ИАЛ неспецифична. Обычно выявляют инфильтраты, прилежащие к плевре, очаговые округлые уплотнения, образование полостей, редко – плевральный выпот. В настоящее время компьютерная томография (КТ) стала краеугольным камнем диагностического обследования ИЛА. Это связано с возможностью раннего обнаружения небольших узелков и различных типичных КТ-признаков ИЛА, включая признак гало, признак обратного гало, признак гиподенсности и признак воздушного полумесяца. Эти признаки хоть и неспецифичны, но в значительной степени указывают на инвазивное плесневое заболевание. КТ-признаки ИЛА были широко изучены у иммунокомпрометированных пациентов с длительной нейтропенией и иммунодефицитом, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и трансплантацию органов [9], но на сегодняшний день все еще недостаточно данных относительно КТ-проявлений ИЛА у пациентов с СКВ, особенно на ранней стадии заболевания, что затрудняет дифференциальную диагностику патологических состояний.

«Золотым стандартом» диагностики ИЛА остается гистологическое исследование биоптата легочной ткани, полученного при торакоскопии или открытой биопсии. Но гистологическое подтверждение не всегда возможно у тяжелых больных с иммуносупрессией, гранулоцитопенией или другими противопоказаниями к биопсии. У таких пациентов при наличии клинической симптоматики или новых инфильтратов в легких выделение *Aspergillus* из бронхоальвеолярного лаважа является достаточным для назначения тера-

пии [9]. При развитии ИАЛ у больных СКВ, ревматоидным артритом (РА) и другими системными ревматологическими болезнями требуется модификация терапии основного заболевания. Цитостатики и ингибиторы ФНО α целесообразно временно отменить, а дозу ГК (при невозможности их отмены) снизить до минимальной, позволяющей контролировать активность воспалительного процесса. К сожалению, отсутствие крупных исследований, посвященных профилактике и лечению ИЛА у таких больных, не позволяет сформулировать конкретные рекомендации.

В ноябре 2023 г в отделение лучевой диагностики клиники Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания (ДНЦ ФПД) обратился пациент Г., 1998 года рождения, для проведения компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). Из анамнеза известно, что пациент считает себя больным с сентября 2023г, когда появились боли в крупных суставах, выраженная слабость. Получал стационарное лечение в одной из клиник г. Благовещенска с диагнозом вертеброгенная цервикалгия, обусловленная остеохондрозом шейного отдела позвоночника с выраженным болевым синдромом, мышечно-тоническим синдромом с нарушением статики. На фоне терапии: НПВС, дексаметазон, пентоксифиллин, тиоктовая кислота, витамины группы В отмечалась положительная динамика. В диагностических целях терапевтом больной был направлен на КТ ОГК в ДНЦ ФПД. По результатам компьютерной томографии патологии в легких выявлено не было, но отмечался перикардиальный выпот в небольшом объеме (рис. 1).

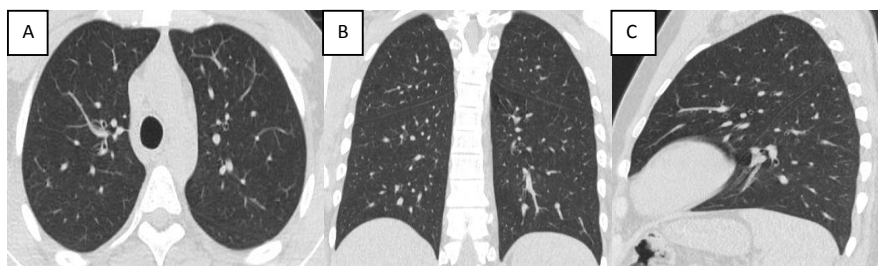


Рис. 1 – Больной Г, 25 лет. КТ ОГК. А – аксиальный, В – коронарный, С- сагиттальный срезы. Признаков бронхолегочной патологии не выявлено.

В начале декабря 2023г, в связи с ухудшением самочувствия (боли в суставах, повышенная слабость, утомляемость), пациент обратился к ревматологу, был диагностирован системный васкулит неуточненного генеза, высокой активности с поражением сосудов (синдром Рейно,) суставов (сим-

метричный полиартрит), периферической нервной системы (невропатия нижних конечностей), сердца (перикардит), было рекомендовано лечение и обследование в специализированном стационаре. С 18 декабря по 28 декабря 2023 г пациент снова находился на стационарном лечении по поводу микробной экземы передней поверхности левой голени, синдрома Рейно, ангиоспастическая стадия. Лабораторно по анализу крови выявлено повышение СОЭ до 22мм/ч. С середины января 2024 г. больной принимал 50 мг преднизолона с постепенным снижением дозировки по 1/2 таблетки в неделю.

Резкое ухудшение состояния пациент отмечает с середины января 2024 г. в виде выраженной слабости, головокружения, прогрессирования слабости в конечностях, появления лихорадки до 38⁰С. С 22 января по 09 февраля пациент находился на стационарном лечении, лабораторно: лейкоциты - $2,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты - 190×10^9 /л, гемоглобин - 130г/л, СОЭ - 3мм/ч, фибриноген - 2,2г/л, СРБ - отрицательно. Выполнена диагностическая рентгенография органов грудной клетки - без патологии. По УЗИ была выявлена гепатоспленомегалия, периферическая лимфаденопатия. На фоне цефтриаксона, пентоксифиллина, НПВС, милдроната отмечалось некоторое улучшение состояния, продолжено снижение дозировки преднизолона по 1/2 таблетки в неделю.

С 04.03.2024г. по 2.04.2024г. пациент вновь находился на стационарном лечении. Поступил с жалобами на повышение температуры тела до 38,5⁰С, слабость. При рентгенографии выявлен участок инфильтрации в проекции S1-2 левого легкого (рис. 2).

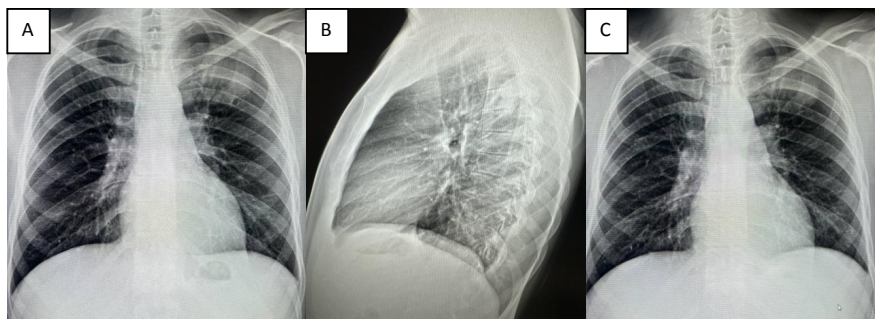


Рис. 2 – Больной Г, 25 лет. Рентгенография ОГК в двух проекциях (прямая, левая боковая). Контрольная рентгенография ОГК в прямой проекции с временным интервалом 10 дней (С). В проекции S1-2 левого легкого определяется неоднородный участок инфильтрации неправильной округлой формы с нечеткими контурами. Данные изменения расценены как пневмония без значимой динамики.

В связи с отсутствием рентгенологической динамики после курса антибактериальной терапии (рис. 2) больной был направлен на КТ.

При КТ ОГК, выполненной в ДНЦ ФПД 14.03.2024, в S1-2 левого легкого, помимо инфильтративных изменений, выявлено уплотнение неправильной формы с четкими неровными контурами, размерами 48х27х37мм, плевральный и перикардиальный выпот (рис. 3).

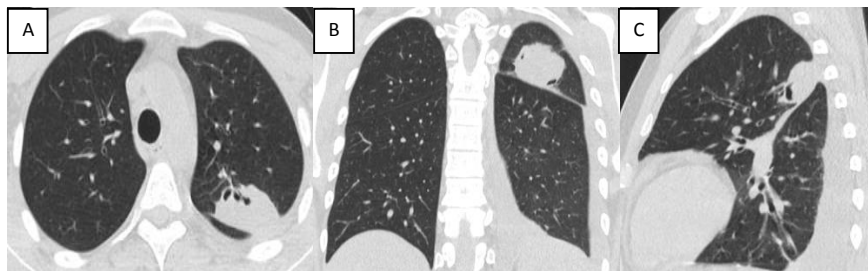


Рис. 3 – Больной Г, 25 лет. КТ ОГК. А – аксиальный, В – коронарный, С- сагиттальный срезы. В S1-2 левого легкого определяется уплотнение неправильной округлой формы с четкими неровными контурами, прилежащее к костальной и междолевой плеврам, размерами 48х27х37 мм, на фоне которого прослеживаются участки разрежения неправильной формы, вероятно, за счет деформированных расширенных бронхов (не исключаются участки деструкции). Междолевая борозда слева утолщена. В плевральной полости слева жидкость, толщина слоя до 33 мм. В полости перикарда жидкость, толщина слоя до 8 мм. Изменения были расценены как пневмония с возможной деструкцией.

С диагностической целью 25.03.2024 в ДНЦ ФПД была выполнена КТ придаточных пазух носа (ППН), по результатам которой патологических изменений в пазухах не выявлено, отмечалось искривление носовой перегородки (рис. 4).

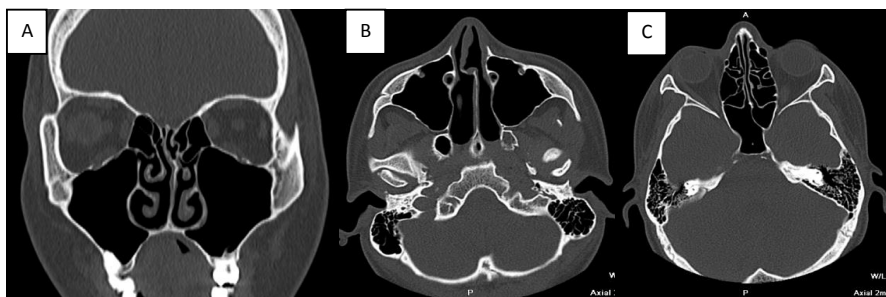


Рис. 4 – Больной Г, 25 лет. КТ ППН. А- коронарный, В, С – аксиальные срезы. Пневматизация придаточных пазух носа сохранена, искривление носовой перегородки.

Лабораторно по анализам крови: СОЭ – 8 мм/ч, лейкоциты – $7,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $250 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 135 г/л, СРБ - отрицательно, фибриноген – 2,9 г/л. После курса противовоспалительной терапии больной был выписан с улучшением, но без разрешения инфильтрации в левом легком. Сохранялась субфебрильная лихорадка, слабость в верхних и нижних конечностях, одышка при минимальных физических нагрузках.

В ДНЦ ФПД 03.05.2024 была выполнена контрольная КТ ОГК, по данным которой, в верхней доле левого легкого была выявлена полостная структура, предположено формирование аспергилломы, плевральный выпот слева с положительной динамикой, перикардиальный выпот в прежнем объеме (рис. 5).

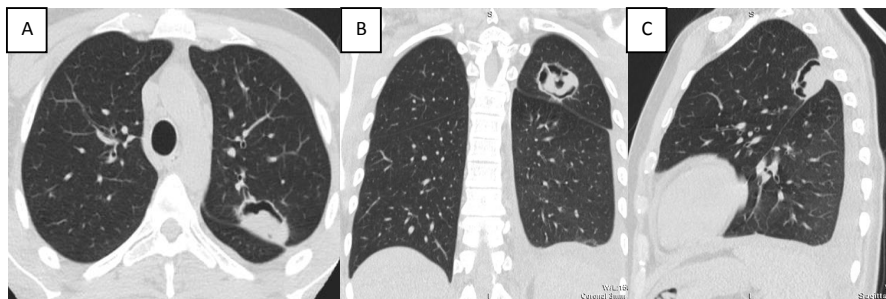


Рис. 5 – Больной Г, 25 лет. КТ ОГК. А – аксиальный, В – коронарный, С – сагиттальный срезы. Отмечается положительная динамика в невыраженном уменьшении размеров образования в S1-2 левого легкого, рассасывании участков инфильтрации в окружающей ткани легкого, нормализации толщины междолевой борозды в левом легком, уменьшении толщины слоя жидкости в плевральной полости слева до 19 мм. Данные изменения расценены как аспергиллома.

Находясь в пульмонологическом отделении, 20 мая 2024 г больной получил по телемедицинскую консультацию ревматолога, на основании лабораторных данных (в том числе положительном анализе на Ат к ДНК – 20), клинической картины диагностирована системная красная волчанка высокой активности с поражением суставов, мышц, нервной системы, печени, полисерозиты, гематологическими и иммунологическими нарушениями. Лабораторно выявлено: лейкопения, ускоренное СОЭ (52 мм/ч), СРБ – 10 мг/л, фибриноген 4,3 г/л, повышение печеночных трансаминаз. Ат к ДНК – 20 МЕ/мл, АНФ 1:10240, АНЦА – отрицательно. Пациент был консультирован фтизиатром, проведено обследование: диаскин тест - отрицательно, анализ мокроты на КУМ – отрицательно, анализ мокроты на ДНК МБТ – отрицательно. Проводилось лечение: преднизолон 25 мг/сутки, прозерин,

витамин В6, тиопента, омепразол. Для дальнейшего обследования и лечения направлен на центральную базу. Выполнена плевральная пункция (24.06.2024г), получено 30 мл серозно-геморрагического характера. Выделены гр+ кокки и *Aspergillus fumigatus*.

На основании проведенного комплексного лабораторно-инструментального обследования был выставлен диагноз – смешанное заболевание соединительной ткани (полимиозит, системная красная волчанка, системная склеродермия), высокая степень активности, с поражением сосудов (синдром Рейно), мышц (миопатия), суставов (артриты, контрактура), периферической нервной системы (полинейропатия), серозитами (перикардит, гидроторакс в анамнезе), поражением печени (гепатомегалия, цитолитический синдром), гематологическими (лейкопения), иммунологическими (АНФ+, антиДНК+) и конституциональными (лихорадка) нарушениями; сопутствующие заболевания: полостное образование верхней доли левого легкого (аспергиллома), медикаментозно-индуцированная (стероидами) офтальмогипертензия обоих глаз, требующий проведения терапии высокими дозами ГКС и цитостатиков, однако, ситуация осложнена наличием образования в S1-2 левого легкого, описанного по КТ ОГК, как аспиргиллома.

В связи с приемом ГКС, высоким риском развития осложнений, в оперативном вмешательстве было отказано. По причине отсутствия морфологической верификации и существующей угрозе диссеминации процесса, было принято решение о параллельном проведении противогрибковой терапии (вориконазол) и лечении высокими дозами ГКС (преднизолон) с расчетом 1мг/кг массы тела пациента. На фоне лечения наблюдалась положительная динамика в виде улучшения общего состояния, снижения лабораторных показателей, расширения двигательного режима. Пациент проходил курс реабилитации на центральной базе, далее переведен для продолжения лечения в ревматологическое отделение (08.10.2024). По результатам комплексного функционального исследования системы дыхания от 31.10.2024 было выявлено нарушение вентиляционной способности легких по рестриктивному типу (общая емкость легких 68% долж., индекс Тиффно 87 %). Легкая (близкая к умеренной) степень вентиляционных нарушений (ОФВ1=71% должн.). Снижение ЖЕЛ до 66 % долж., остаточного объема легких, функциональной остаточной емкости легких. Доля остаточного объема легких в общей емкости легких – в пределах нормальных значений. Умеренное увеличение бронхального сопротивления на выдохе. Нарушение диффузионной способности легких, тяжелая степень (DLCOс= 37% долж. при уровне гемоглобина 14,4

г/дл) при снижении альвеолярного объема ($VA = 64\%$ долж). Отношение DLC_{O_2}/VA снижено. Снижение силы дыхательных мышц как инспираторных, так и экспираторных: максимальное инспираторное статическое давление в ротовой полости (MP) 64% долж. Максимальное экспираторное статическое давление в ротовой полости (MEP) 55% долж. По данным заключения цитологического исследования смывов БАЛ от 18.10.2024: в слизи полиморфные альвеолярные макрофаги, дистрофично измененные клетки мерцательного эпителия, клетки плоского эпителия.

По данным фибробронхоскопии от 17.10.2024: эндоскопические признаки хронического бронхита. Умеренно выраженные атрофические изменения слизистой бронхов. По данным КТ ОГК от 11.10.2024: в сравнении с исследованием от 26.08.2024 - незначительное увеличение полостной структуры в S1-2 левого легкого с уменьшением толщины стенок; уменьшение локального выпота в левой плевральной полости (DICOM-данные не представлены). На фоне проводимой терапии больной отмечал улучшение состояния. Проводилось снижение дозы преднизолона с 66 мг (11 таблеток) на 1/2 один раз в неделю до 40 мг (8 таблеток), интроконазол 200 мг/сутки.

Пациент вернулся к привычному образу жизни, выписан с неполным выздоровлением, показатели клинической картины и лабораторных показателей улучшились. По данным контрольной КТ ОГК, проведенной в ДНЦ ФПД 20.01.2025 г., выявлена воздушная полостная структура в S1-2 левого легкого на фоне линейного пневмофиброза, перикардиальный выпот (рис. 6). В данный момент пациент находится на учете у терапевта, рекомендован врачебный осмотр каждые 3 месяца.

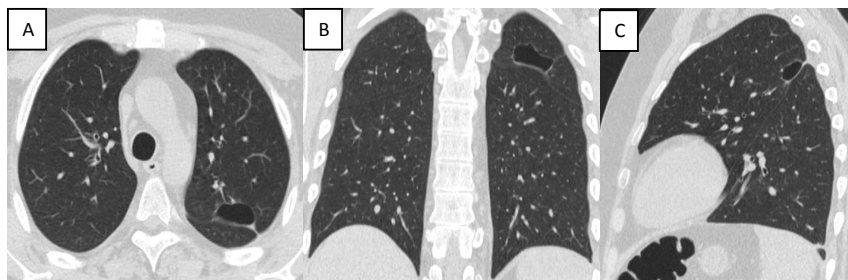


Рис. 6 – Больной Г, 25 лет. КТ ОГК. А – аксиальный, В – коронарный, С- сагитальный срезы. Отмечается выраженная положительная динамика в уменьшении и очищении полости образования в S1-2 левого легкого, жидкость в плевральной полости слева не определяется. В полости перикарда небольшое количество жидкости.

Более корректно данный случай следует оценивать как «вероятный» ИЛА, так как отсутствовала доступная гистопатологическая корреляция, но были выявлены хорошо известные и критически важные факторы риска, подтверждающие развитие микоза у данного пациента, включая диагностированную активную СКВ с поражением сердечно-сосудистой системы, а также применение высоких доз кортикостероидов, госпитализация на момент развития легочной инфекции, ассоциированной с аспергиллезом. Следует отметить, что между манифестацией СКВ и развитием ИЛА прошел короткий временной период. Это наблюдение согласуется с исследованиями, свидетельствующими о более раннем развитии ИЛА у пациентов с фоновой СКВ, чем у пациентов с другими обычными или оппортунистическими инфекциями [10, 11, 12]. В систематическом обзоре, проведенном Wang и соавторами [10], было установлено, что 39% случаев инфекций, ассоциированных с аспергиллезом, возникали в течение первого года после диагностики СКВ.

Представленный клинический случай бронхолегочного аспергиллеза и анализ литературных источников подчеркивают сложность диагностики данного заболевания. Поскольку клинические проявления ИЛА являются неспецифичными и могут имитировать другие инфекции и проявления активной СКВ; лабораторное подтверждение диагноза может быть затруднено из-за локализации очага поражения, высокого риска кровотечений или тяжести состояния больного; серологические методы диагностики разработаны лишь для немногих микозов, признаки заболевания выявляют слишком поздно, в то время как многие грибковые инфекции отличаются очень быстрым и агрессивным течением. Важно, чтобы клиницисты и рентгенологи были осведомлены о возможности развития инвазивного легочного аспергиллеза у пациентов с активной СКВ, принимающих высокие суточные дозы кортикостероидов и иммунодепрессантов на ранних стадиях заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов Б.С., Егорова О.Н., Тарасова Г.М., Полянская М.В., Балабанова Р.М. Проблема инвазивных микозов в ревматологии (часть I) // Современная ревматология. 2009. №3(4). С. 11-14.
2. Singh J.A., Hossain A., Kotb A., Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and networkmeta-analysis // BMC Med. 2016. Vol.14(1). P. 137.

3. Danza A. Ruiz-Irastorza, G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies // *Lupus*. 2013. Vol.22. P. 1286-1294.
4. Suwatanapongched T., Visoottiviseth Y., Watcharananan S.P., Kanoksil W., Muntham D., Pornsuriyasak P. Clinical characteristics and CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis in hospitalised patients with systemic lupus erythematosus // *Clin Radiol*. 2021. Vol. 76(7). P. 548e13-548.e23.
5. Di Franco M., Licchino B., Spaziente M. et al. Lung Infections in Systemic Rheumatic Disease: Focus on Opportunistic Infections // *Int. J. Mol. Sci*. 2017. Vol.18(2). P. 293.
6. Lao M., Wang X., Ding M. et al. Invasive fungal disease in patients with systemic lupus erythematosus from Southern China: a retrospective study // *Lupus*. 2019. Vol.28(1). P. 77-85.
7. Мазуров В.И., Лиля А.М., Шадрикова О.В. и др. Инвазивный аспергиллез у взрослых пациентов с ревматическими заболеваниями // *Современная ревматология*. 2020 №14(4). С. 16-22.
8. Taccone F.S., van den Abeele A.M., Bulpaet P. et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes // *Crit Care*. 2015. Vol. 19(1). P. 7.
9. Suwatanapongched T., Visoottiviseth Y., Watcharananan S.P., Kanoksil W., Muntham D., Pornsuriyasak P. Clinical characteristics and CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis in hospitalised patients with systemic lupus erythematosus // *Clin Radiol*. 2021. Vol. 76(7). P. 548. e13-548.e23
10. Jakes R.W., Bae S.C., Louthrenoo W. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012. Vol. 64. P. 159-168.
11. Chen G.L., Chen Y., Zhu C.Q. Invasive fungal infection in Chinese patients with systemic lupus erythematosus // *Clin Rheumatol*. 2012. Vol. 31. P. 1087-1091.
12. Lao M., Wang X., Ding M. Invasive fungal disease in patients with systemic lupus erythematosus from Southern China: a retrospective study // *Lupus*. 2019. Vol. 28. P. 77-85.

А.В. Ильин, канд. мед. наук, **Е.А. Игнатьева**, канд. мед. наук
*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

ДИФFUЗНАЯ ФОРМА ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗА ЛЕГКИХ: ОСОБЕННОСТИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ, ОЦЕНКА ДИНАМИКИ МЕТОДОМ АЭРОВОЛЮМЕТРИИ

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – редкое полисистемное заболевание, возникающее с подавляющим преимуществом у женщин репродуктивного возраста (18-50 лет). В основе ЛАМ лежит диссеминированный патологический процесс, характеризующийся опухолевидным разрастанием патологических гладкомышечноподобных клеток (ЛАМ-клетки) по ходу мелких бронхов, бронхиол, стенок кровеносных и лимфатических сосудов легких с последующей кистозной трансформацией легочной ткани, клинически проявляющейся прогрессирующей одышкой, пневмо-, хилотораксом и кровохарканьем. ЛАМ может возникать спорадически, либо развиваться у больных с туберозным склерозом (болезнь Бурневилля). Обострения ЛАМ могут происходить во время беременности или назначения экстрагенов [3]. Этиология ЛАМ неизвестна, предполагаемая причина заболевания – эндокринные нарушения.

Основными признаками ЛАМ на рентгенограммах являются диффузное усиление легочного рисунка сетчатого характера, ячеистая трансформация структуры легких за счет множественных тонкостенных воздушных кист различной величины, увеличение объема легких [2], и, по сути, эти признаки являются неспецифическими. На ранних стадиях заболевания рентгенологические изменения могут не выявляться.

Наиболее информативным методом лучевой диагностики является компьютерная томография (КТ), по результатам которой выделяется несколько форм ЛАМ: узловая – при этой форме в легких регистрируется разнокалиберная очаговая диссеминация, диффузная с формированием множественных воздушных кист и смешанная форма, при которой будет отмечаться сочетание узлового поражения и кистозных структур [4].

КТ-проявления диффузной формы ЛАМ могут быть различными: от единичных тонкостенных кист в легких, которые окружены неизменной легочной тканью, до тотального кистозного поражения легких, при котором нормальная легочная паренхима практически не дифференцируется. Разме-

ры кист от нескольких миллиметров до 2-3 см, толщина стенок кист не превышает 1-2 мм.

Для диффузной формы ЛАМ кроме формирования множественных кист характерен хилезный асцит, перикардит, пневмоторакс, хилоторакс, признаки легочной гипертензии, формирование лейомиом в средостении и в забрюшинном пространстве, поражение паренхиматозных органов (печень, почки, матка) [2]. Пневмоторакс нередко становится первым проявлением ЛАМ.

Дифференцировать диффузную форму ЛАМ следует с проявлениями эмфиземы при хронической обструктивной болезни легких, гистиоцитозом легких, синдромом Берта-Хогга-Дюбе. Проведение чрезбронхиальной биопсии связано с высоким риском пневмоторакса, в последние годы в целях диагностики ЛАМ применяется криобиопсия, видеоторакоскопическая или открытая биопсия легких [2].

Оценка динамики при диффузных формах ЛАМ имеет большое значения для коррекции лечения. Однако визуальная оценка затруднена, в виду тотальной перестройки структуры легких (рис. 2). Для достоверного определения динамики заболевания авторами предложен способ с применением КТ-аэроволуметрии [1]. Для сравнения применяются данные стандартного КТ-исследования органов грудной полости, выполненные с задержкой дыхания на высоте вдоха. Вторым этапом выполняется постпроцессинговая обработка изображений с помощью модуля Lund Density Analysis программного комплекса Vitrea (США). На этом этапе визуально отличить полученные 3D-модели также затруднительно. Применяемая далее аэроволуметрия позволяет оценить динамические отличия количественно, в т.ч., при необходимости, отдельно для каждого легкого.

В качестве примера приводим случай диффузной формы ЛАМ у пациентки 35 лет. Впервые двусторонние диффузные изменения в легких были выявлены методом рентгенографии при обращении пациентки к врачу-пульмонологу по поводу одышки при физической нагрузке (рис. 1). Для уточнения характера изменений легочной паренхимы было рекомендовано выполнение КТ органов грудной полости, по результатам которой выявлены диффузные кистозные изменения в легких, предположен ЛАМ. Диагноз был верифицирован в 2018 г. В 2019 г. – осложнение заболевания - правосторонний спонтанный пневмоторакс. С 2018 г. по 2025 г. ежегодное КТ-обследование.

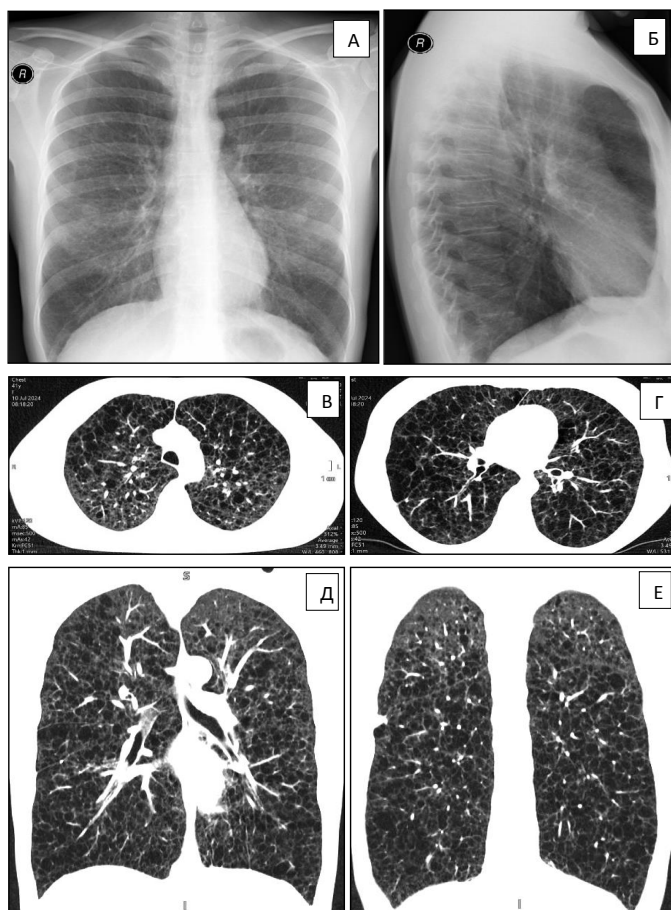


Рис. 1 – Рентгенография в прямой передней (А) и правой боковой (Б) проекциях, компьютерная томография (В, Г, Д, Е) пациентки с диффузной формой ЛАМ.

В данном случае у пациентки тотальное поражение легких, что затрудняет визуальную оценку изменений в динамике. В качестве достоверного способа анализа динамики патологически изменений в легких был выбран метод количественной оценки данных КТ – денситоволюметрия. На рис. 2 представлены сканы и трехмерные реконструкции КТ. Проводился сравнительный анализ количественных показателей.

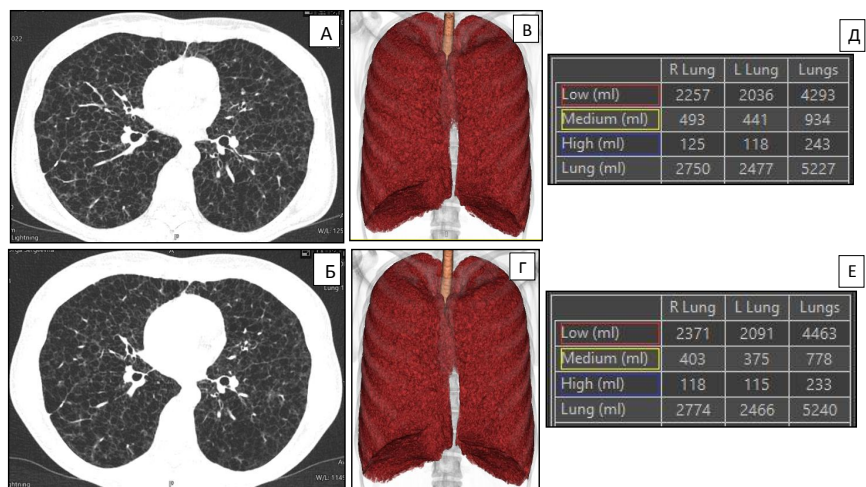


Рис. 2 – Результаты КТ с постпроцессингом в динамике. А, В, Д – в 2022 г., Б, Г, Е – в 2023 г. Аксиальные срезы КТ (А, Б), трехмерные модели воздухонаполненности легких (В, Г), данные измерений денситоволюметрии, включающие показатели аэроволюметрии (строка показателей Low) (Д, Е).

По результатам измерений (рис. 2, Д, Е) следует отметить увеличение воздухонаполненности (строка показателей Low) и уменьшение объема нормальной легочной ткани (строка показателей Medium), объем наиболее плотных структур, в т.ч. сосудов и бронхов (строка показателей High) практически не изменился. Представленные данные свидетельствуют о прогрессировании заболевания с увеличением объема кистозно-перестроенной легочной ткани, сопровождающееся увеличением воздухонаполненности, следовательно, наиболее значимыми в оценке динамики являются показатели аэроволюметрии.

Таким образом, наиболее информативным методом диагностики диффузной формы ЛАМ является КТ, которая позволяет наиболее достоверно визуализировать кистозные изменения легких, а для оценки прогрессирования процесса рекомендуется применять постпроцессинговую обработку с использованием аэроволюметрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильин А.В., Перельман Ю.М., Леншин А.В. Применение метода МСКТ-аэроволюметрии в диагностике полостных образований легких //

Материалы VII международной научной конференции «Системный анализ в медицине 2013». Благовещенск, 2013. С. 47-50

2. Диффузные паренхиматозные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. М.: ГэотарМедиа, 2021.

3. Леншин А.В., Ильин А.В., Крайнов С.А. Лимфангиолейомиоматоз легких (клинико-рентгенологическое наблюдение, обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. Вып. 52. 2014. С.97-109.

4. Леншин А.В., Ильин А.В., Демура О.В., Побережский А.В., Крайнов С.А. Доброкачественные метастазирующие в легкие заболевания матки: лейомиоматоз, лимфангиолейомиоматоз, торакальный эндометриоз (обзор литературы, собственные клинические наблюдения) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. Вып. 65. 2017. С. 111-128.

Н.Д. Рожкова, М.В. Антонюк, д-р мед. наук

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток

ДИНАМИКА УРОВНЯ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИМПУЛЬСНОГО НИЗКОЧАСТОТНОГО ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКОГО ПОЛЯ

Введение. Бронхиальная астма (БА), одно из основных хронических заболеваний респираторной системы, представляет собой серьезную медико-социальную и экономическую проблему. В России, несмотря на успехи в лечении БА, регистрируется рост заболеваемости, сохраняется высокий процент инвалидизации и летальности.

Многочисленными исследованиями доказана гетерогенность БА, которая проявляется разными клиническими и патофизиологическими фенотипами заболевания. Несмотря на разноречивые мнения о том, является ли БА психосоматической патологией, признается значительная роль психоэмоциональных процессов в возникновении, течении и лечении этого заболевания. У больных БА отмечается значительная распространенность и выра-

женность состояний тревоги и депрессии [1]. Тревожно-депрессивные состояния могут усугублять симптомы астмы, увеличивать гипервентиляцию и способствовать инициации соответствующих патогенетических механизмов, приводя к трудностям в лечении и ограничению жизнедеятельности человека. Высокая частота встречаемости тревожно-депрессивных состояний у больных БА, ассоциирующихся с низким уровнем контроля над заболеванием, диктует необходимость их коррекции.

В восстановительном лечении больных БА показано применение физиотерапевтических методов в связи с доказанной эффективностью и удлинением периода ремиссии. Широко используются физиотерапевтические факторы, оказывающие противовоспалительное, бронхолитическое, иммуномодулирующее действие при БА. Учитывая, что эмоциональные факторы могут опосредованно выступать триггерами бронхоспазма, применяются также методы психорелаксирующей направленности [4]. Роль физиотерапии в лечении пациентов с тревожно-депрессивными состояниями непрерывно возрастает. Физиотерапевтические методы могут оказывать биологическое действие, аналогичное действию антидепрессантов. Цель физиотерапевтического воздействия при таких состояниях состоит в нормализации центральной и вегетативной регуляции, корково-подкорковых и сегментарно-органных взаимоотношений между различными структурами и отделами вегетативной нервной системы [2]. Для этого применяются преимущественно методы общего воздействия. Интерес представляет изучение динамики тревожно-депрессивных состояний у больных БА при лечении физиотерапевтическими методами, воздействующими непосредственно на бронхо-легочную систему (локальные методики). В ранее проведенных исследованиях показана патогенетическая обоснованность применения при БА импульсного низкочастотного электростатического поля (ИНЭСР). При заболеваниях органов дыхания применяются различные методики электростатического массажа, отличающиеся временем, интенсивностью и зоной воздействия [3].

Целью работы явилась оценка динамики тревоги и депрессии у пациентов БА после курса электростатического массажа проводимого по разным методикам.

Материалы и методы. В исследование включены 43 пациента с БА, отобранные из числа пациентов, поступивших в клиническое отделение для восстановительного лечения. Среди обследованных 31 женщина и 12 мужчин, средний возраст составил 54 года. Критерии включения: БА легкой и

средней степени тяжести, контролируемое и частично контролируемое течение, наличие добровольного информированного согласия. Критерии исключения: тяжелая форма БА, БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей, пациенты с профессиональной БА, наличие хронической обструктивной болезни легких, декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушения ритма, ожирение IV ст., наличие противопоказаний к физиотерапевтической процедуре, индивидуальная непереносимость, наличие имплантированных электронных приборов (водители ритма и других), беременность, острые инфекционные и гнойные заболевания, неоперабельные злокачественные опухоли и заболевания крови.

Диагноз БА устанавливали в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА Global Initiative for Asthma (GINA, 2024). Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации на условиях добровольного информированного согласия.

Для определения уровня контроля над заболеванием использовали тест ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire). Для исследования уровня тревоги и депрессии пациента применяли госпитальную шкалу HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale). Уровень тревожности определяли по подшкале А «тревожность», депрессии - подшкале D «депрессия». Сумма баллов 8–10 в каждой из подшкал свидетельствует о наличии субклинической тревожности или депрессии, а более 11 – о клинически значимой тревожности или депрессии. Визуальную аналоговую шкалу EQ-VAS использовали для численного выражения субъективного восприятия респондентом своего текущего состояния здоровья, где 100 – наилучшее из возможных в представлении респондента состояний здоровья.

Методом рандомизации пациенты были разделены на две группы, сопоставленные по полу и возрасту. Первую группу наблюдения (группа 1) составили 19 пациентов (средний возраст 50 лет). Во 2-ю группу вошли 24 пациента (средний возраст 56 лет). Пациенты 1-й и 2-й групп получали массаж электростатическим полем в сочетании с базисной медикаментозной терапией. Базисная медикаментозная терапия включала ингаляционный глюкокортикостероидный препарат. Электростатический массаж проводили от аппарата ЭЛГОС (Россия), ручным аппликатором по грудной клетке сзади на область проекции легких и по ключичной области. Отличием в методике проведения массажа пациентам 1-й и 2-й группы явилось время воздействия на каждую область. При этом, общее время воздействия в 1-й

группе составило 18 мин, во 2-й группе – 30 мин. Курс в обеих группах состоял из 10 процедур.

Динамику изучаемых показателей оценивали через 2 недели по окончании курса электростатического массажа. Полученные данные обрабатывали с использованием прикладной программы «Statistica», версия 6,1 для Windows. Результаты непараметрической описательной статистики представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q25;Q75). Так как у большинства групп признаки имели отличное от нормального распределение, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди обследованных больных БА, поступивших на восстановительное лечение, значение ACQ-теста в 1-й и 2-й группе соответствовал уровню частичного контроля. Исходя из результатов опросника HADS, почти у половины пациентов (46,5%) выявлено тревожно-депрессивное состояние. При этом субклинически выраженная тревога наблюдалась у 7 пациентов (16 %), клинически выраженная тревога - у 3 пациентов (7%). При оценке подшкалы D субклиническая депрессия обнаружена у 6 пациентов (14%), клиническая депрессия - у 1 пациента (2 %). При сборе данных пациенты связывали тревожно-депрессивное состояние с уровнем контроля заболевания. Свое состояние оценивали по EQ-VAS ВАШ 7% ниже 50. Более половины пациентов (70%) отметили соответствие текущего состояния здоровья от 50 до 80.

После курса электростатического массажа у пациентов отмечались улучшение общего самочувствия, нормализация сна, снижение дискомфорта в грудной клетке, увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение или отказ в потребности дополнительного приема нестероидных глюкокортикостероидов. Выявлено статистически значимое снижение баллов ACQ-теста во всех группах наблюдения ($p < 0,001$).

Динамика показателей тревоги и депрессии на фоне курсового применения ИНЭСП, представлена в таблице 1. После окончания курса восстановительного лечения статистически значимых изменений тревожно-депрессивного состояния в 1-й группе не выявлено. Количество баллов, соответствующее наличию субклинической тревоги и клинически выраженной тревоги, наблюдалось у 10,5% соответственно. Субклинически выраженная депрессия отмечалась у 16%, у 5% – клинически выраженная депрессия.

Таблица 1

*Динамика уровня тревоги и депрессии у пациентов БА на фоне применения
ИНЭСП, Ме (Q25; Q75)*

Группы наблюдения	Шкала тревоги HADS, баллы			Шкала депрессии HADS, баллы		
	Исходные данные	После лечения	P	Исходные данные	После лечения	P
1-я группа	5 [3,5; 8]	5 [3; 7]		5 [2,5; 7]	4 [3; 4,5]	
2-я группа	5 [3,75; 6,25]	3 [2; 4,25]	<0,001	3,5 [1; 6]	2 [1; 4]	<0,01

Во 2-й группе наблюдения отмечалось снижение уровня тревоги в 1,7 раз ($p<0,001$) и депрессии в 1,7 раз ($p<0,01$) после прохождения курса электро-статического массажа. В группе лишь у 8 % пациентов уровень соответствовал субклиническому тревожному состоянию, у 92% не наблюдалось тревожного синдрома. Субклинически выраженная депрессия сохранялась у 4%.

Определение качества жизни пациентов 1-й и 2-й группы, получающих ИНЭСП, показало статистически значимое улучшение согласно шкале EQ-VAS ($p<0,001$). Увеличение среднего значения показателя EQ-VAS в 1-й группе составило 14%, во 2-й группе – 17%. Полученные данные подтверждают взаимосвязь между снижением тревожно-депрессивного состояния и качеством жизни пациента.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено влияние ИНЭСП на тревожно-депрессивное состояние у больных БА легкой и средней степени тяжести. Показано, что ИНЭСП способствовало снижению клинических симптомов БА, достижению контроля заболевания. Полученные данные опросников HADS и EQ-VAS подтверждают улучшение качества жизни, и как следствие уменьшение тревожности и депрессии, вызванное БА. Эти данные свидетельствуют о эффективности комплексного восстановительного лечения, включающего ИНЭСП для пациентов с БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жук Е.А., Мясоедова С.Е. Тревога и депрессия у женщин, страдающих бронхиальной астмой // Вестник Ивановской медицинской академии. 2017. Т. 22, № 3. С. 64-66.
2. Крадинова Е. А., Кулик Е. И., Назарова Е. В. Физические факторы в комплексном лечении пограничных психических расстройств // Вестник физиотерапии и курортологии. 2018. № 2. С. 77-82.

3. Рожкова Н. Д., Антонюк М. В. Возможности применения низкочастотного электростатического поля при заболеваниях органов дыхания // Тихоокеанский медицинский журнал. 2023. Т. 4, № 94. С. 11-15.

4. Червинская А.В. Бронхиальная астма. В кн. Физиотерапия: национальное руководство. Под редакцией Г.Н. Пономаренко. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. С. 388-393.

Н.С. Юбицкая канд. мед. наук, **М.В. Антонюк** д-р мед. наук проф.,
К.А. Сюникова

*Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии
и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии
и восстановительного лечения, г. Владивосток*

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ПОЖИЛЫХ

Среди глобальных демографических проблем современности особую важность имеет старение населения, обусловленное сложным комплексом факторов, в том числе и увеличение продолжительности жизни. По данным ВОЗ в период с 2000 г. до 2050 г. численность населения в мире в возрасте 60 лет и старше увеличится более чем в три раза с 600 млн. до 2 млрд. К 2050 г. численность пожилых людей в мире впервые превысит численность молодых.

В структуре заболеваемости среди лиц пожилого возраста болезни органов дыхания стоят на третьем месте. В последние годы резко увеличилась заболеваемость бронхиальной астмой (БА), в том числе растет распространенность, тяжесть и атипичность течения заболевания в старших возрастных группах. В связи с этим, несмотря на успехи применения медикаментозных препаратов, актуальной является проблема лечения БА в геронтологической группе больных. Как длительная противовоспалительная медикаментозная терапия, так и неотложная помощь, в этой возрастной группе больных сопряжена с более высоким риском осложнений, что обосновывает повышение контроля и профилактики обострений на этапе восстанови-

тельного лечения. Весьма важным является вопрос применения эффективных методов с установленными механизмами действия, направленными на патогенетические звенья заболевания, что позволит персонифицировать восстановительное лечение, в том числе с учетом возраста, полиморбидности пациентов.

В восстановительном лечении БА успешно применяются интервальные гипоксические тренировки (ИГТ). Недавно предложен новый подход к повышению эффективности ИГТ, заключающийся в чередовании при процедурах ИГТ коротких гипоксических экспозиций и гипероксических интервалов с подачей в эти периоды через маску газовой смеси с содержанием O_2 30-35% (вместо дыхания обычным воздухом).

Методика нормобарической гипоксии-гиперокситерапии обладает высоким потенциалом, так как использует большую амплитуду содержания кислорода в подаваемой воздушной смеси, что значительно увеличивает способность организма к восстановлению. Известно, что хорошо переносимая эффективная дозированная гипоксия развивается в организме человека при вдыхании газовой гипоксической смеси с содержанием 11-12% O_2 . В этом случае насыщение крови кислородом (SpO_2) снижается ниже 90%, но, как правило, не ниже 77-80%. В экспериментально-клинических исследованиях показано, что именно этот диапазон гипоксемии и соответствующий ему уровень тканевой гипоксии являются оптимальными для запуска каскада адаптивных сдвигов, и недостаточным для индукции негативных, повреждающих изменений [3, 4].

К лечебным эффектам нормобарической гипоксии-гиперокситерапии относятся: адаптационный, бронходрирующий, иммуномодулирующий, антигипертензивный, нейропротективный, детоксикационный, вазопрессорный, антиоксидантный. Прерывистое гипоксическое воздействие характеризуется повторным воздействием кратковременных периодов гипоксии в состоянии покоя, чередующихся с периодами гипероксии. С физиологической точки зрения периодическое и чередующееся воздействие гипоксии и гипероксии приводит к стабилизации факторов, индуцируемых гипоксией и повышению уровня активных форм кислорода. В частности, известно, что эти факторы индуцируют экспрессию целого ряда белков (эритропоэтин, фактор роста эндотелия сосудов, синтаза оксида азота, гамма-коактиватор-1 α рецептора, гликолитические ферменты и др.), ответственных за различные механизмы адаптации, вовлеченные в процессы замедления возрастных изменений [2, 6].

Высокая эффективность ИГТ в режиме гипоксии-гиперокситерапии при БА обуславливается тем, что в процессе адаптации к гипоксии происходит усиление деятельности всех компенсаторных механизмов, обеспечивающее саногенетическое действие на различные патогенетические звенья заболевания. Увеличение содержания гемоглобина в крови наряду с увеличением дыхательного и минутного объема дыхания, отношения альвеолярной вентиляции к вентиляции легких, повышения насыщения артериальной крови кислородом, а также напряжение кислорода в ней, обуславливают лучшее снабжение тканей и клеток кислородом.

Активизация дыхательных ферментов в митохондриях способствует более полной утилизации кислорода тканями из крови. ИГТ приводит к улучшению состояния органов внешнего дыхания, гипоксическое воздействие вызывает расширение бронхов и снижение сопротивления воздушно-му потоку. Курс ИГТ способствует снижению процессов перекисного окисления липидов и повышению активности антиоксидантной системы, в результате чего повреждающее действие свободных радикалов кислорода значительно уменьшается. Этот метод приводит к улучшению показателей функциональной системы дыхания, клинического течения болезни, увеличению продолжительности периода ремиссии, снижению дозы и частоты приема препаратов, повышению качества жизни больных БА [5].

Основанием применения ИГТ у пациентов старших возрастных групп являются литературные данные о его положительном влиянии на адаптационные механизмы организма, связанные с возрастными изменениями [1]. Нейродегенерация и старение тесно связаны с механизмами клеточных, мозговых и системных реакций на гипоксию. Воспаление, окислительный стресс и митохондриальная дисфункция увеличиваются с возрастом и считаются одними из основных причин старения. Данный метод способствует поддержанию гомеостаза глюкозы, активации ангиогенеза, повышению эффективности работы кардиореспираторной системы (увеличение минутного объема сердца, улучшение кровотока жизненно важных органов), улучшения функции эндотелия сосудов после курсового применения ИГТ. Из положительных эффектов ИГТ для данной возрастной группы, кроме вышеописанных, являются улучшение когнитивных функций и физических показателей у пожилых пациентов. Это особенно актуально при современных мировых тенденциях повышения продолжительности жизни. Неинвазивность, доступность и высокая эффективность данного метода открывает

широкие перспективы в восстановительном лечении пациентов пожилого возраста, страдающих БА. Однако, в литературных источниках мы не встретили данных о применении ИГТ у пожилых пациентов с БА.

Приведенные данные служат обоснованием целесообразности использования ИГТ в качестве потенциального патогенетического метода у пациентов с БА пожилого и старческого возраста и необходимости дальнейших клинических исследований для оценки его эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Behrendt T., Bielitzki R., Behrens M. et al. Effects of intermittent hypoxia-hyperoxia exposure prior to aerobic cycling exercise on physical and cognitive performance in geriatric patients: A randomized controlled trial // *Front Physiol.* 2022. Vol. 13. P. 899096. doi: 10.3389/fphys.2022.899096
2. Burtcher J., Mallet R.T., Burtcher M., Millet G.P. Hypoxia and brain aging: Neurodegeneration or neuroprotection? // *Ageing Res. Rev.* 2021. Vol. 68(4). P. 101343. doi: 10.1016/j.arr.2021.101343.
3. Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanisms to Clinical Application. Serebrovskaya T.V., Xi L. (eds.) New York: Nova Sci Publishers, Inc. 2009. ISBN 9781608761272; ISBN 1608761274; NLM Unique ID 101517067
4. Küpper T., Milledge J.S., Hillebrandt D. et al. Work in hypoxic conditions – Consensus Statement of the Medical Commission of the Union Internationale des Associations d’Alpinisme (UIAA MedCom) // *Ann. Occup. Hyg.* 2011. Vol. 55(4). P. 369-386.
5. Serebrovska Z.O., Serebrovska T.V., Kholin V.A. et al. Intermittent hypoxia-hyperoxia training improves cognitive function and decreases circulating biomarkers of Alzheimer’s disease in patients with mild cognitive impairment: A pilot study // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20(21). P. 5405. doi: 10.3390/ijms20215405
6. Sies H., Jones D. P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020. Vol.21. P. 363-383. doi:10.1038/s41580-020-0230-3

А.А. Козка, канд. мед. наук, **О.С. Олифирова**, д-р мед. наук
Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМОИНГАЛЯЦИОННОЙ ТРАВМОЙ И ОЖОГАМИ КОЖИ

Введение

Термоингаляционная травма (ТИТ) занимает значительное место в общей структуре ожогового травматизма. Согласно современной литературе, сочетание ожогов кожи с ТИТ встречается у 30% пострадавших с глубокими ожогами пламенем.

Наличие ТИТ у пострадавших с ожогами кожи существенно влияет на течение ожоговой болезни, усугубляет тяжесть ожогового шока и приводит к развитию жизнеугрожающих состояний. Летальность при ТИТ составляет от 33,3 до 82,2%, что подчеркивает актуальность изучаемой проблемы.

Комплексный подход к лечению пациентов с ТИТ в сочетании с ожогами кожи направлен на профилактику и борьбу с бронхоспазмом, отеком и гибелью слизистой оболочки респираторного тракта и восстановлением кожного покрова. Ведущим в диагностике и лечении острых дыхательных поражений является неоднократная санационная фибробронхоскопия (ФБС). При нарастании явлений дыхательной недостаточности выполняется интубация и проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ) пациентам с ТИТ. Однако в случаях длительного пребывания пациентов на ИВЛ требуется выполнение трахеостомии.

Цель исследования: анализ результатов лечения пациентам с термоингаляционной травмой и ожогами кожи.

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты лечения 34 пациентов с ТИТ и ожогами кожи в период с 2013-2023г.г. в ожоговом отделении ГАУЗ АО «Амурской областной клинической больницы» г. Благовещенска в возрасте 24 – 72 лет. Пациенты мужского пола составляли 24 человека (70,6%) и женского – 10 человек (29,4%). Причина ТИТ – пожар в замкнутом помещении.

Степень поражения ТИТ: легкая у 16 (47%), среднетяжелая – 14 (41,2%), тяжелая – у 4 (11,8%) пациентов. Площадь поражения кожного покрова: менее 10% поверхности тела (п.т.) – у 8 (23,5%) пострадавших; 10-30% п.т. - у 15 (44,1%); 50%-90% п.т. – у 11 (32,4%) человек. Поражения кожи у 34 пострадавших были II-III степени (МКБ-10). В большинстве случа-

ев (85,7%) пациенты были госпитализированы в ожоговое отделение в первые 6-8 часов от момента травмы. Летальность составила 32,3% (11 пациентов из 34).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения Statistica 10,0 (StatSoft, Inc. 2011). Достоверным критерием значимости считали значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Комплексное лечение пациентов с ТИТ и ожогами во всех случаях включало инфузионную (кристаллоидные и коллоидные растворы), противошоковую, обезболивающую (наркотические анальгетики, НПВС), антикоагулянтную, антибактериальную терапию, программированные ФБС, нутритивную поддержку («Изосурс», «Пептамен», «Нутридринк»).

Инфузионно-трансфузионная терапия проводилась по схеме Паркланда с увеличением объема на 20% от расчетного при ожоговом шоке, чтобы добиться устойчивого темпа диуреза $\geq 1 \text{ мл/кг/ч}$. Купирование ожогового шока и лечение ожоговой болезни пациентов проводилось согласно клиническим рекомендациям.

Всем пострадавшим осуществлялась ранняя антибиотикопрофилактика инфекционных осложнений препаратами широкого спектра, а затем антибактериальную терапию корректировали с учетом результатов чувствительности микрофлоры. Антикоагулянтная терапия включала ведение гепарина 5000 ЕД каждые 4 часа под контролем показателей коагулограммы. Для профилактики стрессовых язв с первых часов травмы применяли ингибиторы протонной помпы (омепразол 40 мг) или H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов (квamatел 20-40 мг).

Согласно клиническим рекомендациям Всероссийской общественной организации «Объединение комбустиологов мир без ожогов» диагностическая фибробронхоскопия (ФБС) является обязательным методом диагностики ингаляционной травмы у пациентов с ожогами и отравлением угарным газом. При поступлении всем пострадавшим с признаками ТИТ выполняли ФБС. В последующем им неоднократно и одновременно с ФБС проводили лаваж и санацию трахеобронхиального дерева. Этот метод наиболее эффективен в оказании помощи при ТИТ различной степени тяжести, что подтверждается результатами исследований из других источников. Дополнительно для лечения ТИТ пациентам проводилась кислородотерапия, ингаляции бронхолитиками (атровент, беродуал), а также ингаляционными глюкокортикоидами (пульмикорт).

Местное лечение ожогов кожи у 34 пациентов включало перевязки с растворами антисептиков (р-р 10% Бетадина) и применение раневых покрытий («Воскопран», «Активтекс») и современных гидрогелевых повязок ("Гидрокол", "Гидросорб"). Для ускоренного отторжения ожогового струпа при ожогах III степени применяли некролитическую терапию (40% салициловая мазь).

В целях скорейшего очищения ран от остатков некротизированных тканей, роста и «созревания» грануляций применяли современные методы оптимизации раневого процесса: вакуум-терапию, ультразвуковую обработку гранулирующих ран, магнитотерапию, гипербарическую оксигенацию (ГБО). Чтобы ликвидировать гипоксию тканей и улучшить периферическую гемодинамику применяли 7-10 сеансов ГБО 1,5-1,8 атм. в течение 40 минут.

Пациенты с обширными ожоговыми ранами находились на флюидизирующей кровати («Клиниatron», «Редактрон») как в отделении, так и в палате РАО, что способствовало сокращению сроков заживления поверхностных ожогов и формирования сухого струпа при глубоких поражениях кожи.

После купирования ожогового шока всем пациентам проводили первичную хирургическую обработку ран. По показаниям производили этапные некрэктомии ожогового струпа для подготовки ран к последующему оперативному лечению – аутодермопластике. Аутодермопластика расщепленным кожным лоскутом являлась ведущим методом закрытия обширных дефектов кожи. Течение раневого процесса при ожогах кожи в сочетании с ТИТ отличалось затяжной воспалительной фазой, углублением поверхностных ожоговых ран и вторичными некрозами глубоких ран. В связи с этим сроки подготовки ран увеличились в среднем на $7,6 \pm 2,3$ дней. У некоторых пациентов (3,9%) произошел лизис трансплантатов, что потребовало выполнения повторной аутодермопластики. Несмотря на имеющиеся трудности, нам удалось восстановить кожный покров у 22 пострадавших с глубокими ожогами за счет применения комплекса современных методов оптимизации раневого процесса. Койко-день составил в среднем $32,6 \pm 3,2$ дней.

По данным современной литературы интубация трахеи и проведение различных видов респираторной поддержки (вспомогательной, управляемой ИВЛ) проводится у тяжелообожженных по абсолютным показаниям при признаках дыхательной недостаточности III степени и/или угнетение сознания, а также у пострадавших с глубокими ожогами кожи > 40% п.т., ингаляционной травмой III ст. (по данным ФБС). Необходимость длительной ИВЛ является показанием к наложению трахеостомы.

Так у 4-х пострадавших с ТИТ и ожогами площадью менее 10% п.т. на 3-и сутки после травмы возникла клиника острой дыхательной недостаточности (ОДН), при этом санационные ФБС не имели эффекта. Им была выполнена интубация трахеи, а на 4-е сутки наложена трахеостомия.

Семи пациентам с ожогами площадью 10-30% п.т. на 7-е сутки после травмы была выполнена интубация трахеи и трахеостомия в связи с прогрессированием ОДН. ТИТ утяжелила течение ожоговой болезни.

Наиболее тяжелые пациенты (11) с ожогами площадью 50-90% п.т. и ТИТ получали лечение в палате РАО на флюидизирующей кровати. Они находились в состоянии медикаментозного сна, на фоне которого проводилась комплексная патогенетическая терапия. В первые часы после травмы им была произведена интубация трахеи. Затем, учитывая тяжесть их состояния, длительное пребывание в РАО и продолжительные санационные ФБС, выполняли трахеостомию на 3-4-е сутки. Из этой группы умер один пациент с ТИТ и ожогами 90% п.т. в течение первых суток без трахеостомии.

Таким образом, трахеостомию проводили 21 пострадавшему на 3-7 сутки после интубации трахеи. Сроки выполнения трахеостомии зависели от состояния пациента, тяжести осложнений ожоговой болезни и ТИТ. Однако, как показывает наш опыт, наложение трахеостомы на 3-4 сутки позволяет осуществлять более эффективное лечение ТИТ, чем в более поздний период. После восстановления дыхательных путей 6 пациентам была удалена трахеостома на $24,3 \pm 1,7$ дней. Поздние осложнения в виде стеноза трахеи возникли у 5-х пострадавших из 21 человека с трахеостомой. Они были направлены на специализированное лечение.

Осложнения ТИТ отмечалось у 30 пациентов в виде гнойного двустороннего эндобронхита (47,6%), полисегментарной пневмонии (30,9%) и острого респираторного дистресс-синдрома (21,5%).

Летальный исход был у 11 (32,3%) пострадавших с ТИТ и ожогами кожи: 2 пациента с площадью ожогов 30% п.т. и 9 – с площадью 50-90% п.т. Причиной смерти были тяжелый ожоговый шок, гнойно-септические осложнения, большая площадь и глубина поражения, ТИТ.

Выводы

1. Комплексное лечение пациентам с термоингаляционной травмой и ожогами кожи имело благоприятный исход лечения в 67,7% случаях.
2. Использование современного комплексного лечения по оптимизации раневого процесса в сочетании с этапной некрэктомией дает возмож-

ность эффективной подготовки для закрытия ран методом аутодермопластики.

3. Применение ранней на 3-7 сутки трахеостомии у пациентов с длительным нахождением на ИВЛ позволяет осуществлять адекватную санацию трахеобронхиального дерева и снизить влияние термоингаляционной травмы на течение ожоговой болезни и раневого процесса.

Н.А. Ишугина, д-р биол. наук, **И.А. Андриевская**, д-р биол. наук
*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ АНЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С COVID-19 ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ

Введение. Исследования, проведенные в последние годы, показали, что SARS-CoV-2 стимулирует выработку активных форм кислорода (АФК) [9], способствует дисбалансу системы «липопероксидация-антиоксидантная защита» (ЛПО-АОЗ) с развитием окислительного стресса (ОС) [2, 5], вызывая тяжелое заболевание и повреждение легких [7]. Кроме того, в прогрессировании COVID-19 важная роль принадлежит медиаторам ОС, влияющим на окислительно-восстановительный баланс клетки [6]. Данная связь между COVID-19 и ОС имеет большое значение, особенно в ситуациях высокого окислительного риска, таких как беременность или роды [8], когда выработка АФК и свободных радикалов повышается и может быть причиной различных осложнений беременности от неправильной имплантации эмбриона до преждевременных родов или пороков развития [12]. Также показано, что инфекция COVID-19 ассоциирована с выраженной гипоксией [2] и развитием анемии [11]. Однако роль ОС в патогенезе анемии беременных со среднетяжелым течением COVID-19 до конца не ясна.

Цель исследования: установить роль окислительного стресса в развитии анемии у беременных с пневмонией, ассоциированной с COVID-19 во втором триместре.

Материал и методы исследования. Обследованы 2 группы беременных женщин (средний возраст – 24,0 (20,0; 26,0) лет, срок гестации – 19,0 (17,0; 23,0) недель): с положительным (45 пациенток с тяжелым течением COVID-19 (внебольничная пневмония) и отрицательным (контрольная группа, $n = 35$) результатами ПЦР назофарингеального мазка. Верификацию диагноза осуществляли согласно современным клинико-лабораторным критериям этиологической диагностики, в том числе путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из рото- и носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также с учетом современных клинико-рентгенологических критериев вирусного поражения легких при использовании специализированных методов лучевой диагностики.

Материал исследования – периферическая кровь. Спектрофотометрическим методом исследовали концентрацию диеновых конъюгатов – (ДК), активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП). Методом иммуноферментного анализа определяли содержание 8-изопростана, общую антиоксидантную способность (АОС) компонентов плазмы с помощью наборов реагентов «Cayman Chemical» (США), ферритина с использованием тест-системы «ИФА-ферритин» (Россия). Концентрацию общего гемоглобина и количество эритроцитов измеряли методом фотометрии на гематологическом анализаторе «Medonic» (Швейцария).

Данное исследование проводилось с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и одобрено Локальным комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД. Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных проводили с применением стандартной компьютерной программы IBM SPSS Statistics v.23.0. Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону использовали методы Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медиан (Me), первой и третьей квартилей (Q1; Q3). При парном сравнении количественных данных в независимых группах использовали t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения признаков, в группах с отличным от нормального распределения – непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен по методике ранговой корреляции Спирмена. За уровень статистической значимости уровень принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования. По результатам анализа полученных данных у беременных с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, было отмечено снижение общего количества Ег ($p<0,001$), а также общего Hb ($p<0,001$), при этом содержание ферритина было повышено ($p<0,001$) в сравнении с пациентками контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1

Показатели красной крови, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в периферической крови исследуемых групп (Ме [Q_{25} ; Q_{75}])

Показатель	Контрольная группа, n=35	Группа с COVID-19, n=45
Ег, $\times 10^{12}/л$	4,25 (4,10; 4,45)	3,40 (3,35; 4,0), $p<0,001$
Hb, г/л	123,0 (118,0; 124,0)	102,0 (98,0; 110,0), $p<0,001$
Ферритин, мкг/мл	38,0 (38,0; 42,0)	68,0 (60,0; 71,0), $p<0,001$
ДК, мкмоль/л	3,16 (3,08; 3,24)	5,97 (5,89; 6,06), $p<0,001$
ТБК-АП, ммоль/л	9,78 (9,59; 9,98)	21,18 (20,0; 22,35), $p<0,001$
8-изопропан, пг/мл	171,10 (170,74; 175,50)	353,30 (350,0; 356,61), $p<0,001$
АОС, ммоль/л	2,22 (2,17; 2,27)	1,37 (1,35; 1,39), $p<0,001$

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

Согласно полученным данным, изменения в показателях красной крови (уменьшение концентрации Hb и числа Ег) свидетельствовали о развитии анемии у беременных с пневмонией, ассоциированной с COVID-19. Как правило, при развитии анемии количество ферритина снижается, что отражает запасы железа в организме. Однако при проникновении инфекционно-вирусных агентов в организм уровень ферритина резко возрастает, что позволяет считать его одним из маркеров воспаления [1]. С другой стороны, по мнению исследователей, гиперферритинемия при анемии хронических заболеваний представляет врожденную антимикробную защитную стратегию организма [3].

Изменения в неспецифической системе ЛПО-АОЗ в группе беременных с пневмонией касались более высоких значений ДК ($p<0,001$), ТБК-АП ($p<0,001$), 8-изопростана ($p<0,001$) и сниженной АОС ($p<0,001$) (табл. 1). Возрастание уровня токсических продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), как правило, свидетельствует о быстром вовлечении процессов ПОЛ в патогенетические механизмы развивающихся структурно-функциональных нарушений в клетках бронхолегочной системы, тогда как снижение общей АОС указывало на напряженность в функциональной системе ПОЛ-АОС, возникающей вследствие усиления прооксидантного воз-

действия и несостоятельности антиоксидантной защиты и, как следствие, развитии окислительного стресса.

Следует указать на то, что дефицит железа, анемия и сопутствующая гемическая гипоксия стимулирует выброс провоспалительных цитокинов и активацию ПОЛ, способствуя супрессии эритропоэза, повреждению продукции эритропоэтина, снижению чувствительности прекурсоров к его действию [4]. Следовательно, развивающийся ОС может быть причиной развития анемии, что объясняется наличием вторичных продуктов ПОЛ и свободных жирных кислот, которые способствуют повреждению эритроцитов [10], вызывая кластеризацию мембраны и окислительную модификацию гемоглобина [13].

Далее был проведен корреляционный анализ исследуемых параметров, который показал наличие межсистемных зависимостей в группе женщин с пневмонией, ассоциированной с COVID-19: Hb – Общая АОС ($r=0,75$; $p<0,001$), Er – 8-изопростан ($r=0,62$; $p=0,005$), Hb – ТБК-АП ($r=0,67$; $p=0,014$). Выявленные межсистемные связи между показателями красной крови (Hb, общее количество Er), продуктами ПОЛ (ТБК-АП, 8-изопростан) и АОС дают основание полагать, что одним из ключевых механизмов развития анемии при пневмонии, ассоциированной с COVID-19 во втором триместре гестации может быть генерация АФК, нарушение динамического равновесия между прооксидантами и антиоксидантной системой с развитием окислительного стресса.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важной роли ОС в патогенезе анемии у беременных с пневмонией, ассоциированной с COVID-19 во втором триместре гестации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: Национальное руководство / под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е. М.: ГЭ ОТАР-Медиа, 2018. 1088 с.
2. Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В., Лязгиян К.С., Жуковец И.В., Кривошекова Н.А. Гипоксия и окислительный стресс при COVID-19 как факторы, влияющие на течение заболевания и развитие осложнений беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.90. С.74-82. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-9074-82
3. Гасанова Б.М., Полина М.Л. Особенности гомеостаза железа и оксидативного статуса у беременных с анемией различного генеза // Акушер-

ство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020. Т.8, №3. С.20-28. DOI: 10.24411/2303 9698-2020-13003

4. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Кутепова О.Л., Мироненко А.Г. Влияние процессов перекисного окисления липидов на кислородтранспортные свойства гемоглобина в эритроцитах периферической крови беременных с цитомегаловирусной инфекцией // *Acta Biomedica Scientifica*. 2014. №2. С. 24-28.

5. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Кривошекова Н.А. Характеристика процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у рожениц при COVID-19 // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2024. Вып.91. С. 84-89. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-84-89

6. Aykac K., Ozsurekci Y., Yayla B.CC. et al. Oxidant and antioxidant balance in patients with COVID-19 // *Pediatr. Pulmonol*. 2021. Vol.56, Iss.9. P.2803-2810. DOI: 10.1002/ppul.25549 4.

7. Cecchini R., Cecchini A.L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression // *Med. Hypotheses*. 2020. Vol.143. Article number:110102. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110102

8. Diaz-Castro J., Pulido-Moran M., Moreno-Fernandez J., Kajarabille N., de Paco C., Garrido-Sanchez M., Prados S., Ochoa J.J. Gender specific differences in oxidative stress and inflammatory signaling in healthy term neonates and their mothers // *Pediatr. Res*. 2016. Vol. 80, Iss.4. P. 595-601. DOI: 10.1038/pr.2016.112 5.

9. Miripour Z.S., Sarrami-Forooshani R., Sanati H., et al. Real-time diagnosis of reactive oxygen species (ROS) in fresh sputum by electrochemical tracing; correlation between COVID-19 and viral-induced ROS in lung/respiratory epithelium during this pandemic // *Biosens. Bioelectron*. 2020. Vol. 1, Iss.165. Article number:112435. DOI: 10.1016/j.bios.2020.112435

10. Revin V.V., Filatova S.M., Syusin I.V., Yazykova M.Yu, Revina E.S., Gromova N.V., Devyatkin A.A. Study of correlation between state and composition of lipid phase and change in erythrocytes structure under induction of oxidative processes // *Int. J. Hematol*. 2015. Vol. 101, №5. P. 487-496. DOI: 10.1007/s12185-015-1758-4 17.

11. Singh M, Puri M, Choudhary V, Kapur A, Triveni GS, Gunjan, Patel M, Kumari V. Impact of COVID-19 Pandemic on Maternofetal Outcome in Pregnant Women with Severe Anemia // *Indian J Community Med*. 2023. Vol. 48(4). P. 556-561. DOI: 10.4103/ijcm.ijcm_428_22.

12. Toboła-Wróbel K., Pietryga M., Dydowicz P., Napierała M., Brązert J., Florek E. Association of oxidative stress on pregnancy // Oxid. Med. Cell. Longev. 2020. Vol. 15, Iss.2020. Article number: 6398520. DOI: 10.1155/2020/6398520

13. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352, №10. P. 1011-1023. DOI: 10.1056/NEJMra041809

О.Л. Кутепова, канд. биол. наук

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

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С COVID-19

Введение. Во время беременности в женском организме происходят метаболические и иммуно-гормональные изменения, повышающие риск заражения COVID-19 [5]. В соответствии с литературными данными, вирус SARS-CoV-2 может напрямую влиять на синтез гемоглобина, снижая его концентрацию, что критично для переноса кислорода и углекислого газа [7]. Также известно, что тяжелое течение COVID-19 ассоциируется с пониженным уровнем эритроцитов и гемоглобина в крови, что указывает на наличие анемии [4].

Цель исследования – оценка морфофункциональных свойств эритроцитов крови у беременных с COVID-19.

Материал и методы исследования. В исследование включены 85 женщин в третьем триместре беременности с подтвержденным диагнозом COVID-19. Из них 44 беременные женщины с легким (1-ая группа) и 41 со среднетяжелым течением заболевания (2-ая группа). В контрольную группу вошли 35 беременных женщин не инфицированных SARS-CoV-2. Все исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, срокам беременности и индексу массы тела ($p > 0,05$).

Исследование было выполнено с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием

человека» (с изменениями от 2013 года) и одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике.

Определение содержания гемоглобина, гематокрита и общего числа эритроцитов проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе «Mindray BC-5150» (Китай). Анализ мазков крови был выполнен с использованием системы автоматизированной микроскопии «МЕКОС-Ц2» (Россия). Определение количества эритроцитов с нормальной и патологической морфологией осуществлялось согласно общепринятой классификации [3]. Эхиноциты были классифицированы как обратимо деформированные эритроциты, а дакриоциты, эллиптоциты, дегмациты и платициты – как необратимо деформированные формы. Также были рассчитаны индекс трансформации, индекс обратимой трансформации и индекс необратимой трансформации эритроцитов.

Обработка статистических данных была выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics, версии 23.0 (США). Для сравнения непрерывных переменных с нормальным распределением использовался параметрический t-тест Стьюдента. Результаты представлены как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). В случае ненормального распределения применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Данные приведены в виде медианы (Me), а также верхнего и нижнего квартилей (Q1–Q3). Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования. В результате анализа гематологических показателей крови в исследуемых группах было установлено снижение количества эритроцитов ($\times 10^{12}/л$): в 1-й группе до 3,9 (3,8–4,1) ($p < 0,001$), во 2-й группе до 3,5 (3,4–3,6) ($p < 0,001$), что оказалось ниже показателя контрольной группы – 4,4 (4,1–4,5). При межгрупповом анализе выявлено снижение количества эритроцитов во 2-й группе относительно 1-й ($p < 0,001$). Также отмечено снижение уровня гемоглобина в обеих группах: в 1-й группе до 109 (108–111) г/л ($p < 0,001$) и во 2-й группе до 100 (97–104) г/л ($p < 0,001$) в отличие от контрольной группы (123 (120–126) г/л). Уровень гемоглобина во 2-й группе был ниже, чем в 1-й группе ($p < 0,001$). Кроме того, показатели гематокрита в 1-й группе были снижены до 36,8 (35,7–37,8) ($p = 0,016$) и во 2-й группе – до 35,18 (33,15–37,2) ($p = 0,001$) относительно контрольной группы – 38,2 (37,4–38,8). Межгрупповое сравнение подтвердило значимость различий между первой и второй группами ($p = 0,019$).

Морфологический анализ эритроцитов показал снижение общего числа дискоцитов в 1-ой группе до 84,2 (78,3–87,2)% ($p < 0,001$) и во 2-ой группе

– до 74,2 (66,2–81,6)% ($p<0,001$) по сравнению с контрольной – 90,8 (89,8; 92,4)%. Сопоставление данных 1-ой и 2-ой групп также выявило значимые различия ($p<0,001$). Среди трансформированных эритроцитов было отмечено увеличение количества эхиноцитов в 1-ой группе до 4,7 (3,1–5,9)% ($p<0,001$) и во 2-ой – до 6,3 (3,1–9,2)% ($p<0,001$), что выше показателя контрольной группы – 1,8 (0,0–3,2)%. Элиптоциты в 1-ой группе составили 3,1 (1,8–4,2)% ($p=0,45$), во 2-ой группе были повышены до 6,3 (2,2–9,9)% ($p=0,033$) относительно контрольной группы – 2,8 (1,5–3,3). Дакриоциты в 1-ой группе были на уровне 0,4 (0,0–0,5)% ($p=0,942$), во 2-ой группе увеличивались до 0,9 (0,2–1,3)% ($p=0,014$) относительно контрольной группы – 2,8 (1,5–3,3)%. Платициты увеличивались в 1-ой группе до 2,5 (0,4–5,2) ($p=0,043$) и во 2-ой группе – до 2,4 (0,8–3,1) ($p=0,014$) относительно контрольной группы – 0,8 (0,0–1,6)%. Дегенеративные формы в 1-ой группе составили 6,3 (3,3–7,7) ($p=0,101$), во 2-ой группе увеличивались до 12,2 (4,8–15,5)% ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой – 3,8 (2,2–5,5)%. Межгрупповое сравнение 1-ой и 2-ой групп выявило значимые различия в уровне элиптоцитов ($p=0,025$), дакриоцитов ($p=0,007$) и дегенеративных форм ($p=0,008$).

Расчет индекса трансформации эритроцитов показал, что в 1-ой (0,2 (0,2–0,3), $p<0,001$) и во 2-ой группе (0,5 (0,2–0,5) ($p<0,001$)) значения были выше, чем в контрольной группе – 0,1 (0,09; 0,12). Индекс обратимой трансформации был повышен в 1-ой (0,1 (0,04; 0,1) ($p<0,001$)) и во 2-ой группе (0,1 (0,04–0,2) ($p<0,001$)) относительно контрольной группы – 0,02 (0,0; 0,04). Значения индекса необратимой трансформации также превышали показатели в 1-ой и во 2-ой группах по сравнению с контролем и соответственно составили 0,2 (0,1; 0,2) ($p=0,003$), 0,3 (0,2–0,4) ($p<0,001$), 0,1 (0,07–0,11). Сопоставление данных 1-ой и 2-ой группы показало значимые различия в показателях индекса трансформации ($p<0,001$) и индекса необратимой трансформации эритроцитов ($p<0,001$).

Таким образом, инфицирование COVID-19 в третьем триместре беременности сопровождается значительными изменениями структуры эритроцитов, степень выраженности которых связана с тяжестью перенесенного заболевания. Эти изменения способны нарушать транспорт кислорода, вызывая гипоксемию и гипоксию, что, в свою очередь, усиливает воспалительные процессы и приводит к повреждению легочной ткани и микроциркуляторного русла [6]. Данные нарушения могут неблагоприятно воздействовать не только на легкие, но и на систему кровообращения фетоплацен-

тарного комплекса, что способно спровоцировать развитие плацентарной недостаточности и задержки внутриутробного развития плода [1, 2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллахаиров, Д.З. Петров Ю.А., Чернавский В.В. Новая короновирусная инфекция: клинические и патогенетические аспекты течения COVID-19 у беременных // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2021. Т.23, №8. С. 57-62. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-8-57-62
2. Жуковец И.В., Андриевская И.А., Кривошекова Н.А., Смирнова Н.А., Петрова К.К., Харченко М.В., Никачало Д.А. Первые последствия пандемии COVID-19: осложнения беременности, здоровье новорожденных и ожидаемые репродуктивные потери // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып. 84. С.77-85. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-77-85(18)
3. Козинец Г.И., Погорелов В.М., Шмаров Д.А., Боев С.Ф., Сазонов В.В. Клетки крови: современные технологии их анализа. Москва: Триада-Фарм, 2002. 535 с. EDN: WBYJNP.
4. Смирнова Н.А., Жуковец И.В., Андриевская И.А., Абулдинов А.С., Кривошекова Н.А., Давиденко Е.Ф. Исходы беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-COV-2 // Амурский медицинский журнал. 2022. №1(32). С.47-53. DOI: 10.22448/23115068_2022_1_47
5. Ferreira G., Blasina F., Rodríguez Rey M., Anesetti G., Sapiro R., Charvarria L., Cardozo R., Rey G., Sobrevia L., Nicolson G.L. Pathophysiological and molecular considerations of viral and bacterial infections during maternal-fetal and neonatal interactions of SARS-CoV-2, zika, and mycoplasma infectious diseases // Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis. 2022. Vol.1868, Iss.1. Article number:166285. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166285
6. Jankauskas S.S., Kansakar U., Sardu C., Varzideh F., Avvisato R., Wang X., Matarese A., Marfella R., Ziosi M., Gambardella J., Santulli G. COVID-19 causes ferroptosis and oxidative stress in human endothelial cells // Antioxidants (Basel). 2023. Vol.12, Iss.2. Article number: 326. DOI: 10.3390/antiox12020326
7. Liu W., Li H. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism // Biol. Med. Chemistry. 2020. Vol.5. Article number: 38. DOI: 10.26434/chemrxiv.11938173

Лязгиян К.С., И.А. Андриевская, д-р биол. наук
*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МАКРОФАГОВ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ СТРУКТУРЫ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ COVID-19

Введение. Пандемия COVID-19 выявила нерешённые вопросы, касающиеся беременности, особенно влияния времени инфицирования на акушерские и неонатальные осложнения. Третий триместр наиболее уязвим для заражения SARS-CoV-2, что связано с физиологическими изменениями в организме беременной [1]. В этот период повышается риск внутриутробного инфицирования [2], что может привести к преждевременному разрыву оболочек и родам [3]. Исследования показывают изменения в плацентах после перенесённого COVID-19, включая васкулопатии, тромбы и инфаркты ворсин, что может привести к гипоксии плода и заболеваниям новорождённого [4, 5]. В третьем триместре также наблюдается усиление воспалительных процессов в плаценте, увеличивающее риск осложнений [4, 5]. Риск трансплацентарной передачи вируса варьируется от 1% до 3,2% [6, 7]. Низкая вероятность передачи связывается с отсутствием рецепторов ACE-2 и TMPRSS-2 на наружной поверхности плаценты, однако они присутствуют на её внутренней стороне [8, 9]. Макрофаги плаценты, экспрессирующие CD68, могут способствовать распространению вируса [10]. Изучение роли CD68 в развитии плацентарных патологий у женщин с перенесённым COVID-19 поможет лучше понять механизмы инфицирования и влияние на состояние новорождённых.

Цель исследования – провести анализ экспрессии макрофагами маркера CD68, а также структурных преобразований в плаценте. Определить возможные риски осложнений, как для беременной, так и для новорожденного при умеренно выраженной форме заболевания COVID-19 в третьем триместре беременности.

Материал и методы исследования. Исследовано 33 плаценты от беременных женщин со среднетяжелым COVID-19 и поражением легких в третьем триместре, а также 30 плацент от здоровых пациенток (контроль). Критерии включения: спонтанная одноплодная беременность, информированное согласие. Исключались случаи многоплодной беременности, хрониче-

ческих заболеваний, гормональной терапии и других факторов риска. Забор материала производился в роддоме Благовещенской городской клинической больницы.

Гистологические исследования проводились методами окраски (гематоксилин-эозин, альциановый синий, Ван Гизон) с использованием микроскопической системы МЕКОС-Ц2. Макрофаги выделялись из ткани плаценты, маркировались антителами к CD68 и анализировались на цитофлуориметре BD Facs Canto II. Для выявления РНК SARS-CoV-2 применялся метод ОТ-ПЦР (набор реагентов ДНК-технология, прибор ДТ-96). У новорожденных тестирование проводилось в течение 48 часов после родов. Статистический анализ выполнен в IBM® SPSS® Statistics 23.0. Количественные данные представлены как медиана и межквартильный размах, категориальные – в виде частот. Использованы t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни, χ^2 Пирсона и поправка Йейтса. Оценка относительных рисков выполнена через четырехпольные таблицы сопряженности с 95% доверительным интервалом. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. В плаценте женщин основной группы количество CD68-позитивных макрофагов превышало контрольное в 4,11 раза (80,8% vs 19,6%, $p < 0,0001$). Это может указывать на риск внутриутробной инфекции, однако РНК SARS-CoV-2 в тканях плаценты и мазках новорожденных не выявлено. Причина отсутствия детекции – длительный период (в среднем 6 недель) от начала заболевания до родов. Инфицирование непосредственно перед родами повышает риск вертикальной передачи [11]. Данные согласуются с работой Sulistyowati S. и соавт., где показана связь COVID-19 на 37-38 неделе беременности с развитием внутриутробной инфекции и повышенной иммуногистохимической реакцией на CD68 в макрофагах.

Морфологические изменения в плаценте обусловлены материнской сосудистой мальперфузией (тромбоз, фибриновые отложения, гематомы, инфаркты), при этом вирусная РНК стандартными методами не определяется [4, 5]. Согласно Schwartz D.A. и соавт., инфицирование плаценты SARS-CoV-2 вызывает интервиллит, характеризующийся положительной реакцией клеток на CD68 [12]. Моноциты/макрофаги, экспрессирующие CD68, могут быть переносчиками вируса и маркерами патологических изменений плаценты [13]. Таким образом, COVID-19 во время беременности вызывает структурные изменения в плаценте, ассоциированные с увеличением CD68-позитивных макрофагов.

Гистологическое исследование плацент показало признаки воспаления: децидуит (лимфоцитарная инфильтрация децидуальной ткани), villitis (инфильтрация ворсин лимфоцитами и макрофагами) и интервиллузит (межворсинчатая инфильтрация лимфогистиоцитами). Выявлены васкулопатические изменения: увеличение клеток хронического воспаления вокруг сосудов, формирование материнской и плодовой мальперфузии, ускоренное созревание ворсин и отложение периворсинкового фибрина. Отмечено повышение числа синцитиальных узелков с пикнотизированными ядрами, расширение межворсинчатого пространства с форменными элементами крови, тромбы в хориальной пластинке и признаки некроза стромы. В крупных сосудах выявлен васкулит с фиброзом, облитерацией и стенозом, а также расширенные венозные сосуды.

Исходы беременности: в контрольной группе все роды произошли в срок через естественные пути. В основной группе роды в срок зафиксированы у 90,9% женщин, гестационный срок составил 39,00 (38,00; 40,00) недель (без значимых отличий от контрольной группы). ЕРП был у 84,8%, КС – у 15,2%. Показания к КС: несоответствие размеров таза, рубец на матке, незрелая шейка, тазовое предлежание плода или предлежание плаценты. Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) наблюдался у 30,3% женщин основной группы против 6,7% – в контрольной группе (ОР=4,29; 95% ДИ: 1,97-9,30). Преждевременные роды (ПР) диагностированы у 9,1% женщин основной группы. Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) была выявлена у всех женщин основной группы (включая субкомпенсированную форму у 12,1%) и у 43,3% женщин контрольной группы. Задержка роста плода (ЗРП) отмечена у 27,3% беременных основной группы.

Заключение. Среднетяжелое течение COVID-19 в третьем триместре беременности может вызывать структурные изменения в плаценте, которые отражают как компенсаторно-приспособительные реакции, так и последствия воспаления, поддерживаемого CD68-позитивными макрофагами. Несмотря на отсутствие подтверждения внутриутробной инфекции SARS-CoV-2, выявлены специфические гистологические признаки поражения плаценты: децидуит, villitis, интервиллузит, васкулопатия, ускоренное созревание ворсин, фибриновые отложения, агрегация ворсин, увеличение числа синцитиальных узелков и наличие тромбов. Эти изменения коррелируют с риском акушерских и неонатальных осложнений. Проблема повреждения плаценты при COVID-19 требует дальнейшего изучения. Проведенные исследования носят предварительный характер, и необходимы допол-

нительные морфометрические и иммуногистохимические анализы для подтверждения роли CD68-макрофагов в развитии структурных изменений плаценты, а также установления связи с клиническим течением инфекции во время беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Engjom H., Aabakke A.J.M., Klungsoyr K., Svanvik T., Äyräs O., Jonasdottir E., Thurn L., Jones E., Pettersson K., Nyfløt L.T., Al-Zirqi I., Vangen S., Júlíusson P. B., Källén K., Gissler M., Krebs L. COVID-19 in pregnancy-characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital because of SARS-CoV-2 infection in the Nordic countries // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2021. Vol.100, №9. P.1611-1619. DOI: 10.1111/aogs.14160
2. Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S., Zupan V., Suffee C., Do Cao J., Benachi A., De Luca D. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection // *Nat. Commun.* 2020. Vol.11, №1. Article number: 3572. DOI: 10.1038/s41467-020-17436-6
3. Ko J.Y., DeSisto C.L., Simeone R.M., Ellington S., Galang R.R., Oduyebo T., Gilboa S.M., Lavery A.M., Gundlapalli A.V., Shapiro-Mendoza C.K. Adverse Pregnancy Outcomes, Maternal Complications, and Severe Illness Among US Delivery Hospitalizations With and Without a Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Diagnosis // *Clin. Infect. Dis.* 2021. Vol.73, Suppl.1. P.S24-S31. DOI: 10.1093/cid/ciab344
4. Alamar I., Abu-Arja M.H., Heyman T., Roberts D.J., Desai N., Narula P., Dygulska B. A Possible Case of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a Newborn With Positive Placental In Situ Hybridization of SARS-CoV-2 RNA // *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2020. Vol.9, №5. P. 636-639. DOI: 10.1093/jpids/piaa109
5. Мальгина Г.Б., Гришкина А.А., Дьякова М.М., Бычкова С.В., Чистякова Г.Н., Пепеляева Н.А., Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Пестряева Л.А. Тромбоз сосудов плаценты как причина антенатальной гибели плода у беременных с новой коронавирусной инфекцией // *Акушерство и гинекология.* 2022. №5. С. 162-170. EDN: VVSTLR. DOI: 10.18565/aig.2022.5.162-170
6. Liu H., Wang L.L., Zhao S.J., Kwak-Kim J., Mor G., Liao A.H. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint // *J. Reprod. Immunol.* 2020. Vol.139. Article number: 103122. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103122

7. Kotlyar A.M., Grechukhina O., Chen A., Popkhadze S., Grimshaw A., Tal O., Taylor H.S., Tal R. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021. Vol.224, Iss.1. P.35-53.e3. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.07.049

8. Becker J., Qiu D., Baron W., Wilting J. Immunofluorescence Studies on the Expression of the SARS-CoV-2 Receptors in Human Term Placenta // *Cells Tissues Organs.* 2023. Vol.212, Iss.2. P. 138-146. DOI: 10.1159/000521436

9. Malinowski A.K., Noureldin A., Othman M. COVID-19 susceptibility in pregnancy: Immune/inflammatory considerations, the role of placental ACE-2 and research considerations // *Reprod. Biol.* 2020. Vol.20, Iss.4. P. 568-572. DOI: 10.1016/j.repbio.2020.10.005

10. Menter T., Mertz K.D., Jiang S., Chen H., Monod C., Tzankov A., Waldvogel S., Schulzke S.M., Hösli I., Bruder E. Placental Pathology Findings during and after SARS-CoV-2 Infection: Features of Villitis and Malperfusion // *Pathobiology.* 2021. Vol.88, №1. P. 69-77. DOI: 10.1159/000511324

11. Sulistyowati S., Anggraini N.W.P., Yuliantara E.E., Bachnas M.A., Setiyawati D. Placental CD68 expression of pregnant women with COVID-19 as a marker of vertical transmission // *Teikyo Medical Journal.* 2022. Vol.45, Iss.6. P. 6731-6742. <https://www.teikyomedicaljournal.com/article/placental-cd68-expression-of-pregnant-women-with-covid-19-as-a-marker-of-vertical-transmission>

12. Schwartz D.A., Morotti D. Placental Pathology of COVID-19 with and without Fetal and Neonatal Infection: Trophoblast Necrosis and Chronic Histiocytic Intervillositis as Risk Factors for Transplacental Transmission of SARS-CoV-2 // *Viruses.* 2020. Vol.12, Iss.11. Article number: 1308. DOI: 10.3390/v12111308

13. Facchetti F., Bugatti M., Drera E., Tripodo C., Sartori E., Cancila V., Papaccio M., Castellani R., Casola S., Boniotti M.B., Cavadini P., Lavazza A. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta // *EBioMedicine.* 2020. Vol.59. Article number: 102951. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102951

Е.М. Устинов, И.А. Андриевская, д-р биол. наук

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

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ЛИПИДНЫХ РАФТОВ В МОНОЦИТАХ КРОВИ МАТЕРИ И КРОВИ ПУПОВИНЫ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ COVID-19

Введение. Липидные рафты представляют собой динамические микродомены плазматической мембраны, обогащенные холестерином, сфингомиелином и гликосфинголипидами (GM1, лактозилцерамид и др.). Благодаря повышенной жёсткости и специфическому составу они концентрируют молекулы, отвечающие за передачу сигналов и взаимодействие патогенов с клеткой [1]. Установлено, что ряд вирусов, включая SARS-CoV-2, может использовать рафты в качестве «точек входа» в клетку за счет рекрутирования рецепторов (ACE2 и TMPRSS2) и других белков в пределах этих доменов [2,6]. Нарушение структуры рафтов или истощение холестерина во многих случаях снижает инфекционность вируса, что подчеркивает значимость данных микродоменов в механизмах вирусной инвазии [3,6]. В отношении беременности, особенно в третьем триместре, большая часть внимания сосредоточена на том, каким образом перенесенная матерью коронавирусная инфекция способна повлиять на врожденный иммунитет у неё самой и у плода. Несмотря на относительно невысокую частоту вертикальной передачи вируса, фиксируются случаи выраженной воспалительной реакции у новорожденных, что может быть косвенно связано с активизацией иммунных медиаторов. Липидные рафты, будучи центрами сборки рецепторов и сигнальных каскадов, способны усиливать или модифицировать эти реакции [4]. Выявление закономерностей в распределении рафтов при перенесенной SARS-CoV-2 инфекции позволит глубже понять процессы взаимодействия патогена с иммунной системой в системе «мать – плод».

Цель. Определить изменения экспрессии липидных рафтов в моноцитах крови матери и крови пуповины новорожденных при COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включено 75 женщин с одноплодной беременностью на сроке 38-40 недель. Они были разделены на три группы по 25 человек: первая группа – перенесенные не идентифицированные острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) в третьем тримест-

ре, вторая – лабораторно подтвержденная SARS-CoV-2 инфекция, третья (контроль) – беременные без эпизодов инфекционных заболеваний в тот же период.

Венозная кровь отбиралась у матерей в первом периоде родов с использованием вакуумных пробирок, содержащих ЭДТА. Пуповинная кровь получалась в третьем периоде, сразу после перерезания пуповины. Обе пробы транспортировались при температуре +4°C и подвергались лизису эритроцитов (RBC Lysis Buffer, Thermo Fisher Scientific) для получения лейкоцитарной фракции. Далее из лейкоцитов выделяли субпопуляцию моноцитов по характерным точкам рассеяния в проточном цитофлуориметре (BD FACSCanto II). Для определения уровня липидных рафтов применяли набор Vybrant™ Alexa Fluor™ 488 Lipid Raft Labeling Kit, содержащий флуоресцентный холерный токсин В, который специфически связывается с гликолипидами мембранных рафтов. Инкубацию проводили в течение 10 минут при +4°C, после чего клетки промывали и анализировали по интенсивности флуоресцентного сигнала (FITC-канал). Статистическая обработка результатов осуществлялась в программе GraphPad Prism 9, при этом выполнялись однофакторный и двухфакторный дисперсионный анализ, а также проверка на нормальность распределения (тест Шапиро-Уилка). Уровень значимости принимался за $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У женщин, перенесших SARS-CoV-2 в третьем триместре, выявлено значительное увеличение ($p < 0,0001$) доли моноцитов с высокой экспрессией липидных рафтов по сравнению с контрольной группой (Me - 54,00% (IQR: 51,91-56,09) против 26,70%, (IQR: 24,34-29,03)). Средние показатели и медианы в данной группе превосходили аналогичные параметры не только контроля, но и группы, перенесшей неспецифические ОРВИ (Me: 34,11% (IQR: 32,26-35,96)). Аналогичная тенденция наблюдалась и в пуповинной крови новорождённых: моноциты плода демонстрировали существенно большую ($p < 0,0001$) долю клеток, положительно окрашенных на рафты, когда мать перенесла SARS-CoV-2 (Me - 69,30% (IQR: 67,2-71,) против 23,20% (IQR: 21,9-25,9) в контроле). Согласно ряду работ, повышенная экспрессия липидных рафтов может свидетельствовать о привлечении в их состав различных рецепторов и сигнальных белков (например, ACE2 и Src-киназ), что приводит к активации каскадов врождённого иммунитета и более интенсивному воспалительному ответу [2,3]. При вирусных инфекциях, в частности при SARS-CoV-2, рафты могут служить стартовой площадкой для слияния вирусной частицы с клеточной

мембраной, а также платформой для передачи сигналов о вторжении и запуске механизмов фагоцитоза [2, 5].

Повышение уровня рафтов у плода заслуживает особого внимания, поскольку вертикальная передача коронавируса фиксируется нечасто, однако у новорожденных может возникать выраженная активация иммунной системы. Одним из объяснений может являться перенос от матери к плоду провоспалительных цитокинов и других медиаторов, стимулирующих клетки плода к более активному реагированию, включая усиленную организацию мембранных микродоменов [6]. В итоге мембраны моноцитов плода становятся более насыщенными гликосфинголипидами, потенциально повышая их способность к презентации вирусных антигенов и фагоцитозу.

Таким образом, наши данные подтверждают, что у беременных, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию в третьем триместре, возникает значительная перестройка структуры мембран моноцитов, связанная с увеличением доли липидных рафтов. Подобная перестройка может отражать не только возможную роль рафтов в проникновении вируса в клетки, но и в интенсификации врождённого иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kusumi A., Fujiwara T.K., Tsunoyama T.A., Kasai R.S., Liu A., Hirose K.M., Kinoshita M., Matsumori N., Komura N., Ando H., Suzuki K.G. Defining raft domains in the plasma membrane // *Traffic*. 2019. V. 21(1):106-137.
2. Roncato R., Angelini J., Pani A., Talotta R. Lipid rafts as viral entry routes and immune platforms: A double-edged sword in SARS-CoV-2 infection? // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*. 2022. Vol. 1867(6):159140.
3. Wang H., Yang P., Liu K., Guo F., Zhang Y., Zhang G., Jiang C. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway // *Cell Res*. 2008. Vol. 18(2):290-301.
4. Nakayama H., Kurihara H., Morita Y.S., Kinoshita T., Mauri L., Prinetti A., Sonnino S., Yokoyama N., Ogawa H., Takamori K., Iwabuchi K. Lipoarabinomannan binding to lactosylceramide in lipid rafts is essential for the phagocytosis of *Mycobacteria* by human neutrophils // *Sci. Signal*. 2016. 9(449).
5. Kubo H., Yamada Y., Seino K. The Interaction of Spike Proteins with Caveolin-1 in Human Coronavirus // *Biomedicines*. 2021. Vol. 9(7):699.
6. Устинов Е.М., Андриевская И.А., Лязгян К.С. Роль липидных рафтов в иммунной системе и инфицировании клеток SARS-CoV-2 // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2023. Вып. 89. С. 146-158.

Т.С. Чурикова, И.А. Андриевская д-р биол. наук
*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПУПОВИНЫ ПРИ COVID-19

Введение. Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, привлекла внимание исследователей к необходимости комплексного изучения воздействия инфекции на фетоплацентарный комплекс. Особый интерес представляет пуповина – важнейшее звено между матерью и плодом, обеспечивающее транспорт кислорода и питательных веществ, а также отражающее патологические процессы, происходящие в организме беременной и плода. Пуповина не только выполняет транспортную функцию, но и может выступать морфологическим индикатором системных изменений, вызванных вирусной инфекцией. Патоморфологическая оценка ее структуры у новорожденных, рожденных от инфицированных матерей, позволяет установить потенциальные механизмы вирусного и воспалительного повреждения и спрогнозировать возможные неонатальные осложнения [1, 2].

Среди наиболее частых гистологических изменений, выявляемых при COVID-19, отмечается фуникулит, который часто сочетается с васкулитом сосудов пуповины [4]. Также в ряде случаев обнаруживаются тромбы в пупочной вене и артериях, что отражает активацию свертывающей системы крови и развитие гиперкоагуляционного синдрома, характерного для SARS-CoV-2 инфекции [2]. Подобные гистопатологические изменения рассматриваются как морфологические маркеры фетального воспалительного ответа (FIRS), который ассоциирован с неблагоприятными исходами: внутриутробной гипоксией, задержкой роста плода, преждевременными родами и необходимостью проведения интенсивной терапии [3].

Цель – выявить и проанализировать особенности морфометрических параметров пуповины у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, для установления возможных патоморфологических изменений и их потенциального влияния на состояние плода.

Материалы и методы. В исследование включены образцы пуповины 60 новорожденных, рожденных на 38-40 неделе беременности от матерей с лабораторно подтвержденным COVID-19 ($n = 40$, основная группа) и от здоровых матерей, не инфицированных SARS-CoV-2 ($n = 20$, контрольная группа). Забор материала производился после отделения плаценты в город-

ском родильном отделении ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница».

Гистологические исследования проводили на базе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания. Фрагменты пуповины фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Далее проводилась вырезка двух стандартных фрагментов пуповины для последующей парафиновой заливки. Из полученных блоков на микротоме Thermo Fisher Scientific HM 325 (Германия) изготавливали срезы толщиной 1–1,5 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином, для оценки структурных изменений. Морфометрический анализ проводился с использованием программы ImageAs: измеряли толщину, просвет сосудистых стенок, оптическую плотность ядер клеток вартонова студня, соотношение толщины стенки по отношению к просвету артерий. Статистическая обработка результатов осуществлялась в GraphPad Prism 9 (тест Шапиро-Уилка, t-тест и U-критерий Манна-Уитни), уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Морфометрическое исследование показало, что в образцах пуповины в основной группе по сравнению с контрольной наблюдаются значительные изменения в структуре сосудов. В частности, отмечается существенное утолщение стенок артерий ($142,8 \pm 11,4$ мкм против $113,2 \pm 9,3$ мкм; $p < 0,001$) и вены пуповины ($127,6 \pm 10,2$ мкм против $103,5 \pm 8,1$ мкм; $p < 0,001$). Это свидетельствует о выраженной воспалительной реакции и ремоделировании сосудистой стенки, что может привести к нарушениям фетоплацентарного кровообращения. Одновременно выявлено достоверное сужение просвета сосудов: для артерий оно составило $216,4 \pm 17,9$ мкм против $242,1 \pm 15,6$ мкм в контрольной группе ($p < 0,001$); для вен – $387,2 \pm 21,5$ мкм против $403,9 \pm 18,7$ мкм ($p < 0,001$).

Значительное увеличение соотношения толщины стенки артерии к её просвету ($0,66 \pm 0,05$ против $0,47 \pm 0,04$; $p < 0,001$) указывает на рост сосудистого сопротивления, что может негативно сказаться на кровоснабжении плода и увеличить вероятность развития гипоксии. Дополнительно отмечено увеличение оптической плотности ядер клеток вартонова студня в основной группе ($92,4 \pm 8,1$; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной ($64,7 \pm 7,5$; $p < 0,001$). Этот показатель может указывать на усиленную клеточную инфильтрацию, вызванную воспалением, а также на активизацию фибробластов с последующим развитием фиброза. Полученные данные свидетельствуют о нарушении фетоплацентарного кровотока и повышенном риске развития гипоксии, что подчёркивает важность комплексной морфологиче-

ской оценки пуповины как диагностического критерия для определения неблагоприятных воздействий COVID-19 на плод.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schwartz D.A., Morotti D. Placental pathology of COVID-19 with and without fetal and neonatal infection: Trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV-2 // Arch. Pathol. Lab. Med. 2020. Vol. 144(11). P. 1321-1329.
2. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S., Azad H.A., Miller E.S., Goldstein J.A. Placental pathology in COVID-19 // Am. J. Clin. Pathol. 2020. Vol. 154(1). P. 23-32.
3. Garrido-Pontnou M., Navarro A., Camacho J. et al. Diffuse trophoblast damage is the hallmark of SARS-CoV-2-associated fetal demise // Mod. Pathol. 2021. Vol. 34(9). P. 1704-1709.
4. Linehan L.A., O'Donoghue K., Dineen S., White J., Russell N., Fitzgerald B. Umbilical cord pathology associated with maternal COVID-19 infection: A prospective case-control study // Placenta. 2022. Vol. 119. P. 109-114.

О.О. Котова, канд. мед. наук, **Д.А. Гассан**, канд. мед. наук,
Е.М. Устинов, аспирант, **А.В. Конев**, аспирант, **К.А. Конева**
*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

РАЗРАБОТКА ОЛИГОНУКЛЕОТИДНЫХ СИСТЕМ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ ФОРМИРОВАНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ И СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Введение. Согласно данным современных литературных источников внутриутробное инфицирование представляет собой одну из ведущих патологий детского возраста, приводящую к высоким рискам возникновения врожденных патологий развития, инвалидизации и младенческой смертности [1, 2]. Наиболее распространенными возбудителями неонатальных ин-

фекций, приводящих к серьезным последствиям в отношении здоровья новорожденных, являются вирусы [3], в частности, наиболее тератогенными считаются цитомегаловирус [4] и вирус простого герпеса 1 и 2 типов [5]. Наименее изученным в этом вопросе является вирус SARS-CoV-2, но, тем не менее, в отношении него уже имеются данные о патологическом влиянии на течение беременности, а также развитие патологических изменений со стороны новорожденных.

На сегодняшний день имеются данные о влиянии генетической составляющей на иммунную дисрегуляцию при внутриутробном инфицировании. Так, например, установлено, что гиперэкспрессия некоторых толл-подобных рецепторов (TLR) в плаценте может быть связана с инфицированием во время беременности [6]. Кроме того, полиморфизмы гена лектина, связывающего маннозу (*MBL2*), а также гена, кодирующего гомолог белка пеллино 1 (убиквитинлигаза E3), *PELI1*, ассоциируют с предрасположенностью к развитию иммунодефицитных состояний, дисрегуляцией врожденного клеточного иммунитета, активацией и генерализацией инфекций, среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 [7, 8]. Существенный вклад в развитие инфекционной патологии беременных женщин вносит цитокиновый воспалительный ответ [9]. Известно, что аномальная экспрессия цитокинов является распространенным и критическим медиатором врожденных нарушений.

Таким образом, установление конкретных генетических предикторов иммуно-регуляторных механизмов возникновения врожденных пороков развития и соматической патологии у новорожденных от матерей с вирусными инфекциями является актуальной задачей.

Целью работы является установление потенциально значимых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов иммунной системы (*TLR1*, *TLR4*, *MBL2*, *PELI1*), цитокинов (*IL-1*, *IL-6*, *IL-10*, *TNF α* , *IFN γ*) в формировании врожденных пороков развития и соматической патологии у новорожденных детей от матерей с вирусными инфекциями, а также разработка олигонуклеотидных последовательностей и определение условий проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) для генотипирования ОНП.

Материал и методы исследования. Отбор полиморфных вариантов осуществлялся на основании сведений из баз данных литературных источников (база Pubmed), а также с учетом прогнозирования функциональной значимости сайтов *in silico* с использованием аннотаций базы RegulomeDB. Для быстроты и удобства поиска предполагаемых полиморфизмов-

кандидатов таргетных генов была создана программа для ЭВМ [10]. Дизайн праймеров и зондов производился в программном пакете Vector NTI 11.0 (Invitrogen, 2010).

Генотипирование полиморфизмов планируется двумя способами – основным, с помощью HRM-анализа (High Resolution Melting – анализ плавления с высоким разрешением) и, в случае невозможности первого, методом Linear-After-The-Exponential PCR (LATE-PCR) с анализом плавления зондов типа «molecular beacon» (молекулярные маяки). Материалом для генотипирования будет служить ДНК, выделенная согласно протоколу производителя для набора «ДНК-Экстрен-1» («Синтол», Россия) из лейкоцитов периферической крови матерей с вирусными инфекциями и пуповинной крови их новорожденных детей. Детекция генотипов будет осуществляться путем анализа графиков, отражающих зависимость изменения уровня флуоресценции от температуры ($-dF/dT$). Пики кривых плавления, как правило, соответствуют отдельным аллельным вариантам гена. Полученные в результате исследования данные о частотах генотипов будут проверены на соответствие с ожидаемыми частотами, а также нахождение в равновесии Харди-Вайнберга.

Результаты исследования

Для быстроты и удобства поиска предполагаемых ОНП-кандидатов таргетных генов была создана программа для ЭВМ. Программное решение для автоматизации сбора и структурирования информации с веб-страниц открытых баз данных нуклеотидных последовательностей ДНК и РНК в табличный формат. Данная программа разработана с использованием фреймворков для работы с открытыми веб-ресурсами и сервисами обработки данных. Используя Selenium WebDriver, она инициализирует виртуальный браузер и загружает указанный URL, извлекает данные из строк кода сайтов, содержащих информацию о полиморфизме искомого гена в определенной популяции. Для этого используется библиотека BeautifulSoup в связке с lxml для разбора HTML и XML структур. Извлеченные данные о полиморфизмах генов структурируются и сохраняются в табличный вариант CSV. Программа может быть использована для обработки данных о мутациях генов в различных популяциях, что делает её важным инструментом для исследований в области популяционной генетики и биоинформатики.

Для определения влияния генетической детерминанты на формирование врожденных пороков развития и соматической патологии у новорожденных детей от матерей с вирусными инфекциями были выбраны ОНП ге-

нов иммунной системы и цитокинов, а также олигонуклеотидные последовательности для генотипирования: **TLR1**: rs5743551 FWD 5'- GGG-GATGAGTCTGTGGGGA AAAA -3', REV 5'- AAGTGGGCAGGGCAG-TAAGG -3', rs5743611 FWD 5'- ACCTATCCCAGAAAACAACAATC -3', REV 5'- GGCAAGAAATCTTCACCAACT -3'; rs5743618 FWD1 5'- CTGTGACTGTGACCTCCCT -3', FWD2 5'- TCACCATCGTTGCCACCA -3', REV 5'- GAATCGTGCCCACTATATGAAATAAATG -3'; rs3923647 FWD1 5'- GATTATTCTGGCACTTCCTTGA -3', REV1 5'- AAGATTTTCATAGATA-TAACTTTGCGG -3', FWD2 5'- TTGATTATTCTGGCACTTCCTTGA -3', REV2 5'- GAACGGGCTAATTTTGGATGG -3'; rs5743610 FWD 5'- ATCTTCCATTTTGCCATTATCTTCA -3', REV 5'- GATTGTTGTTTTCTGG-GATAGGT -3'; **TLR4**: rs4986790 FWD 5'- TTCCGATTAGCATACTTAGAC-TACTACCTC -3', REV 5'- TCTTTTACCCTTTCAATAGTCACACTCAC -3'; rs1927914 FWD 5'- TGCTTGAGGATATTACAGTAGAAC -3', REV 5'- CTCAAAGTATTGTATTGGGATTAAATGAAC -3'; rs11536889 FWD 5'- GTGAAGGTATTCAAGGCAGGG -3', REV 5'- TGGATGAACATTCTTTTCTGGGA -3'; rs7873784 FWD 5'- AGGGA-GAAATGAGGAAATAGGGAG -3', REV 5'- TGGTAAGAACAC-TTAACATGAGAGGTA -3'; rs7037117 FWD 5'- GTTCCTTGATCTT-GTGTCTCC -3', REV 5'- AAAAGAGGCTAGAAGAAGATAGAAAA -3'; **MBL2**: rs11003125 FWD1 5'- TCCTGCCAGAAAGTAGAGAG -3', REV1 5'- CTCAACCTTAGTCACCAACC -3', rs11003125 FWD-L2 5'- GCCAGAAAGTAGAGAGGTATTTAGCAC -3', REV-X2 5'- CCTTAGTCAC-CAACCCAG -3', MB 5'- FAM- CGCGTAAGCCTGTCTAAAACACACGCG -BHQ1-3', rs7096206 FWD1 5'- CACGGTCCCATTGTGTTCTCA -3', REV1 5'- CGTTGCTGCTGGAAGACTA -3', FWD-L2 5'- CGAAGAGGACATGGAGA-GAAAGAGGAAG -3', REV-X2 5'- GTTGCTGCTGGAAGACTA -3', MB 5'- FAM - GCACGCCACCGAAAGCATGTGCG -BHQ1-3'; rs1800450 FWD 5'- TGTGAGGATGCCCCAAAAGAC -3', REV 5'- CAGAGACAGAACAGCCCCAA -3'; **PEL1**: rs7604693 FWD 5'- GTTTTGTGTTTTGTATTTGACTGG -3', REV 5'- GGACAAATAATCGTATTCATAAAG -3', rs329497 FWD 5'- AG-CAACAAAGACCAGCATA -3', REV 5'- GTATATTCAACCACCACAGTC -3'; rs10496105 FWD 5'- AGGGTTGAATGACAATAGTG -3', REV 5'- CATCTGCCAACCACAAACATT -3'; **IL1B**: rs1143627 FWD 5'- AGCCTCC-TACTTCTGCTTTTG -3'; IL1B rs1143627 REV 5'- GTATCTGCCAG-TTTCTCCCTC -3'; FWD 5'- TCAGGTGTCCTCCAAGAAATCA -3'; REV 5'- GCACATAAGCCTCGTTATCCC -3'; IL1B rs1143643 FWD 5'-

AGAAGGGCTCTTTTAATAATCACAC -3', REV 5'- GGGACAAAGATGC-TATGGGA -3'; **IL6:** rs1800795 FWD-L 5'- GAAAGTAAAGGAAGAG-TGGTTCTGCT -3', REV-X 5'- GATAAATCTTTGTTGGAGGGTGA -3'; MB 5'- FAM- CGACCGCTAGTTGTGTCTTGCCATCGGTCG -BHQ1-3'; rs2069837 FWD 5'- TTGTCAAAATGCTGTTATTAAGTATCTAC -3', REV 5'- TCCTTATCTCCAAAAACCTTCCT -3'; rs2069840 FWD 5'- AAAGTGGGTAAATGTAAAGAATGTTATGTA -3', REV 5'- CCTGTCCAA-GAATAAACTGCCT -3'; rs1554606 FWD 5'- ACTCCCACAGGTTTAATTAG-TTCATC -3', REV 5'- TAATCAGAAGACAGTGCAGGTTATC -3'; **IL10:** rs1800896 FWD 5'- CACACACAAATCCAAGACAACACTAC -3', REV 5'- CCTTACTTTTCTCTTACCTATCCCTACT -3'; rs3024490 FWD 5'- TA-TAAAGTAAATGCGTTCTCTCTCGT -3', REV 5'- GCATGGGGAG-CATCTTCAC -3'; rs3024498 FWD 5'- TAATTTATCTTGTCTCTGGGCTT-GGGG -3', REV 5'- TGGTTGGGGAATGAGGTTAGGG -3'; rs1554286 FWD 5'- CCCCAAGCTGAGAACCAAG -3', REV 5'- CTGTGTCTGTG-GATGTGAGTG -3'; **TNF α :** rs1800610 FWD 5'- CCTTCATCCACTCTCCCAC -3', REV 5'- CCATCTTTCTCTCTCTCTCTC -3'; **IFN γ :** rs1861493 FWD 5'- GTGTTCTCCTCCCAACTCAG -3', REV 5'- TTTTGGAGCAAA-GAAGGTCATC -3'; rs2069718 FWD 5'- GCCATAGTGTCCCAAGATTAG -3', REV 5'- ATTGAACACTTGCATCTCCTC -3'

Дизайн всех олигонуклеотидных последовательностей осуществлен на основании таких важных критериев, как размер праймеров (18-30 нуклеотидов); температура плавления праймеров (должна быть подходящей для стадии отжига и приблизительно одинаковой для прямого (FWD) и обратного (REV) праймера); оптимальный GC контент (40-70%); отсутствие вторичных структур и димеров; специфичность (праймеры должны отжигаться только на таргетную матрицу).

Дальнейшая задача исследования заключается в непосредственной постановке ПЦР и анализа эффективности работы синтезированных олигонуклеотидных последовательностей. В случае успешного эксперимента будут генотипированы все ОНП выбранных генов и произведена оценка их взаимосвязей с формированием врожденных пороков развития и соматической патологии детей, рожденных от матерей с вирусными инфекциями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демикова Н.С., Путинцев А.Н. Описательная эпидемиология множественных врожденных пороков развития по данным мониторинга ВПР за

2011-2020 годы // Медицинская генетика. 2023. Т. 22, No.5. С.32-39. doi: 10.25557/2073-7998.2023.05.32-39

2. Brillo E., Tosto V., Buonomo E., Giardina I. Viral Infections in Pregnancy (except HIV) // The Global Library of Women's Medicine. 2021. Vol.6. P.1756-2228. doi: 10.3843/GLOWM.416613

3. Beloushi M., Saleh H., Ahmed B., Konje J.C. Congenital and Perinatal Viral Infections: Consequences for the Mother and Fetus // Viruses. 2024. Vol. 16, No. 11. P.1698. doi: 10.3390/v16111698

5. Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62, No. 1. С.10-18. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18

6. Дегтярев Д.Н., Заплатников А.Л., Рюмина И.М. Врожденные и перинатальные инфекции // Неонатология: Национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. С.566-597.

7. Rice M., Nicol A., Nuovo G.J. The differential expression of toll like receptors and RIG-1 in the placenta of neonates with in utero infections // Ann. Diagn. Pathol. 2023. Vol. 62. P.152080. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2022.152080

8. Kilpatrick D.C. Mannan-binding lectin: clinical significance and applications // Biochim. Biophys. Acta. 2002. Vol. 1572, No. 2-3. P.401-13. doi: 10.1016/s0304-4165(02)00321-5

9. Yang C.A., Huang Y.L., Chiang B.L. Innate immune response analysis in COVID-19 and kawasaki disease reveals MIS-C predictors // J. Formos. Med. Assoc. 2022. Vol. 121, No. 3. P. 623-632. doi: 10.1016/j.jfma.2021.06.009

10. Yockey L.J., Iwasaki A. Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development // Immunity. 2018. Vol. 49, No. 3. P. 397-412. doi: 10.1016/j.immuni.2018.07.017

11. Программа автоматизированного извлечения и анализа структурированных данных с веб-ресурсов нуклеотидных последовательностей ДНК и РНК легких: программа для ЭВМ, свидетельство о государственной регистрации №2024684061 / Конев А.В., Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Дробякина К.А., Горчакова Я.Г., Сугайло И.Ю., Котова О.О.; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания». опублик. 14.10.2024.

Н.Н. Дорофиев, канд. мед. наук

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

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ СОСУДОВ ПУПОВИНЫ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Введение. В настоящее время общепризнано, что цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, как и другие оппортунистические заболевания, не только представляют опасность для жизни и здоровья женщины, но и многократно повышают риск прерывания беременности, а также развития осложнений родов и в послеродовом периоде [1]. При этом актуальность проблемы обусловлена и тем, что у 50% детей, перенесших тяжелые формы ЦМВ инфекции, развиваются серьезные нарушения здоровья, нередко приводящие к инвалидизации и снижению качества жизни в целом [2].

В настоящее время установлено, что гемодинамические процессы при ЦМВ инфекции в системе мать-плацента-плод являются одним из ведущих факторов, приводящих к неблагоприятным воздействиям на внутриутробное состояние плода, проявляющейся у новорожденных детей в виде синдрома задержки внутриутробного развития, а так же может стать наиболее частой причиной мертворождения и преждевременным родам [3]. Одной из наиболее актуальных причин возникновения данной патологии является повреждение эндотелия вены пуповины ЦМВ и продуктами его жизнедеятельности. Нарушение функционального состояния эндотелия вены ЦМВ может приводить к активации эндотелиоцитами синтеза ряда биологически активных веществ определяющих целостную работу плацентарно-плодового кровообращения. Недостаточность любого из этих факторов или нескольких из них вызывает ряд компенсаторно-приспособительных реакций, важнейшими из которых являются повышение скорости плацентарного кровотока, гиперплазия плаценты, возрастание емкости капиллярного русла фетальной зоны плаценты и нарушение кровотока плода [4, 5].

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 сосуди-

стого сопротивления сосудов плаценты и пуповины. Повреждение сосудов пуповины сопровождается риском внутриутробной и перинатальной заболеваемости [6].

В связи с этим, поиск молекулярно-клеточных маркеров воспаления сосудов пуповины, позволит раскрыть патогенез эндотелиальной дисфункции и определить ее роль в развитии акушерских и перинатальных осложнений при ЦМВ инфекции.

Цель исследования: изучить особенности молекулярно-клеточных маркеров в развитии эндотелиальной дисфункции сосудов пуповины при ЦМВ инфекции.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное когортное исследование по типу «случай-контроль» с участием 162 ЦМВ-серопозитивных и ЦМВ-серонегативных беременных женщин в возрасте от 20 до 33 лет в третьем триместре беременности, обследование которых позволило выделить клинические группы. У всех женщин роды прошли в сроке 38-40 недель, через естественные родовые пути. Основную группу исследования составили 117 беременных женщин с обострением хронической ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности. Контрольную группу составили 45 ЦМВ-серонегативных беременных женщин, без осложнений. Клинический диагноз «обострение ЦМВ инфекции» устанавливали по наличию в периферической крови антител Ig класса М к ЦМВ, высокоавидных антител класса G (индекс авидности > 65%), а также ДНК ЦМВ в моче или периферической крови, выявленные в третьем триместре беременности. Для контрольной группы был важен ЦМВ-серонегативный статус беременной женщины, подтверждаемый методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в моче или периферической крови.

Материалом для исследования послужили кровь вены пуповины и пупочный канатик новорожденных. Материал для исследования вены пуповины брался с участков, прилежащих к плаценте, а также средней части канатика. Полученный морфологический материал исследован с помощью световой микроскопии. Для анализа применялись гистохимические методы: НО-синтазу определяли по прописи Д.Э. Коржевского (1996); перекиси ненасыщенных жирных кислот – методом Винклера-Шульце (R.D. Lillie, 1969).

Методом иммуноферментного анализа определяли содержание: антитела Ig класса М и G к ЦМВ, низкоавидные антитела Ig класса G (индекс

авидности), уровень интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6) с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск); уровень фактора некроза опухолей α (TNF α), используя наборы реактивов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург); содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) (пмоль/л) с помощью стандартного набора реактивов «Biomedica» (Австрия); содержание NO²⁻/NO³⁻ (нитрит-аниона) и содержание полиморфноядерной лейкоцитарной эластазы определяли с помощью наборов «Bender MedSystems, BMS 269CE PMN elastase ELISA» (Австрия). Для определения эластазы и NO²⁻ в гомогенате пуповины использовали наборы реактивов «Bender MedSystems, BMS 269CE PMN elastase ELISA» (Австрия). Методом полимеразной цепной реакции в режиме реал-тайм выявляли ДНК ЦМВ на аппарате ДТ-96 («НПО ДНК-технология», Россия). Спектрофотометрическим методом исследовали концентрацию диеновых конъюгатов (ДК), активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП).

Исследование проводилось с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и с одобрения Локального комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД. Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ результатов осуществлялся с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics, v20 (США). Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения признаков оценивали по критерию 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. Показатели считали значимыми при $p < 0,05$. Полученные в ходе исследования данные, представлены в тексте работы как средняя величина (M) и ее стандартная ошибка (m).

Результаты исследования. В результате проведенного исследования установлено, что в крови пуповины новорождённых от матерей, перенёсших в третьем триместре беременности обострение ЦМВ инфекции, выявлялся достаточно высокий уровень провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6). В крови пуповины новорождённых основной группы показатели TNF- α увеличивались в 2,6 раза ($73,83 \pm 2,6$ пг/мл, $p < 0,001$), IL-1 β – 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.

Одним из маркеров эндотелиальной дисфункции является эндотелин-1 (ЭТ-1). Согласно полученным данным, у новорождённых в крови пуповины определялся уровень эндотелин-1 повышенный в 3,2 раза ($2,56 \pm 0,4$ пмоль/л, $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой ($0,81 \pm 0,3$ пмоль/л). Активация эндотелиновой системы в условиях дизадаптации механизмов компенсации сопровождалась повышением уровня NO^{2-} в крови вены пуповины у новорождённых в 1,5 раза ($18,7 \pm 1,2$ мкмоль/л, $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой ($12,24 \pm 1,0$ мкмоль/л; $p < 0,001$). Повышенный уровень циркулирующих медиаторов воспаления (TNF α , IL-1 β и IL-6) негативно действует на эндотелиальные клетки сосудов, изменяет продукцию оксида азота (NO), способствует развитию дисфункции эндотелия вены пуповины. Высокий уровень ЭТ-1, обладающий вазоконстрикторным действием, может свидетельствовать об изменении структуры или нарушении функциональной активности эндотелиоцитов, возникающей ещё до момента рождения, что в дальнейшем может сказаться на течении раннего неонатального периода.

При проведении гистологических исследований вены пуповины выявлена высокоактивная гистохимическая реакция на NO-синтазу (NOS), продукты которой отчетливо выявлялись в цитоплазме эндотелиоцитов, что указывало на специфичность изоформ фермента и его функциональные свойства. 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; $p < 0,001$). Наряду с этим была проведена оценка содержания в супернатанте гомогенатов вены пуповины одного из метаболитов NO – нитрит-аниона (NO₂⁻). Согласно полученным данным, у новорождённых основной группы определялся повышенный в 4 раза уровень NO₂⁻ ($110,70 \pm 2,35$ мкмоль/л, $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой ($27,63 \pm 1,01$ мкмоль/л), свидетельствовавший о деструкции NO вследствие его окисления кислородом или активными его формами до NO₂⁻. В высоких концентрациях NO и (NO₂⁻) могут вызывать повреждение эндотелиальных клеток, ингибируя дыхательные ферменты митохондрий с последующей фрагментацией ДНК, нитрованием белков и биогенных моноаминов.

Наряду с этим, была проведена оценка содержания эластазы в гомогенате вены пуповины. В ходе исследования тканевых экстрактов пуповины было выявлено увеличение эластазы в 1,3 раза ($19,20 \pm 1,0$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой ($14,70 \pm 0,8$ нг/мл; $p < 0,001$). По всей вероятности это связано со значительным повышением активности проникновения в сосудистую стенку вены нейтрофилов и выбросом ими в окружающую среду оболочек вены ферментов, в частности эластазы.

В условиях вирусной инфекции в организме беременных возникают неспецифические метаболические расстройства в виде активации процессов перекисидации липидов с накоплением свободно-радикальных продуктов, на фоне низкой антиоксидантной активности различных компонентов системы антиоксидантной защиты. Так, в основной группе новорожденных было установлено достоверное увеличение в крови вены пуповины показателей содержания ТБК-активных продуктов в 2,1 раза ($24,60 \pm 0,60$ ммоль/л) по сравнению с новорожденными контрольной группы ($11,40 \pm 0,45$ ммоль/л; $p < 0,001$).

На этом фоне отмечалось уменьшение активности супероксиддисмутазы в 1,3 раза ($196,20 \pm 1,45$ ЕД/г Hb) по сравнению с новорожденными контрольной группы ($248,73 \pm 3,21$ ЕД/г Hb; $p < 0,01$), что усиливало образование пероксида водорода и ферментативный гидролиз мембранных фосфолипидов. Также в крови вены пуповины новорожденных основной группы было установлено уменьшение содержания α -токоферола в 1,4 раза ($1,35 \pm 0,03$ ммоль/л) по сравнению с новорожденными контрольной группы ($1,84 \pm 0,04$ ммоль/л; $p < 0,01$). Дефицит антиоксидантов в крови пуповины был ассоциирован с гиперпродукцией ТБК-активных продуктов, что, возможно, усиливало гипоксическое повреждение тканей вены пуповины.

В условиях ЦМВ инфекции наблюдается активация перекисидации липидов в эндотелии сосудов пуповины, что подтверждалось гистохимическими исследованиями. Была выявлена высокоактивная реакция на перекиси липидов в эндотелии вены пуповины новорожденного при обострении ЦМВ инфекции у ЦМВ-серопозитивных женщин. Средние значения цитофотометрических показателей распределения продуктов реакции составили $89,30 \pm 1,40$ усл. ед. ($p < 0,001$), что значимо выше, чем в контроле – $12,7 \pm 0,80$ усл. ед. В свою очередь, накопление перекисей липидов в эндотелии вены пуповины приводит к увеличению проницаемости клеток эндотелия, их повреждению и апоптозу.

Таким образом, выявленные молекулярно-клеточные маркеры воспаления венозных сосудов пуповины в сочетании с цитотоксическим действием биологически активных веществ, на фоне действия ЦМВ инфекции является одним из ведущих звеньев в патогенезе эндотелиальной дисфункции, приводящей в последующем к нарушению циркуляции крови в сосудах. Указанные изменения создают предпосылки, для нарушения локальной гемодинамики и приводит к снижению прочности сосудистой стенки, затруднению венозного тока крови и развитию застойного полнокровия пуповинной вены, что является одной из причин возникновения внутриутробной гипоксии плода и задержке его роста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schaefer M.R., Holttum J., Olson M., Westenberg D., Rubin N., Schleiss M.R., Nyholm J. Development and assessment of a prenatal cytomegalovirus (CMV) educational survey: implementation and impact in a metropolitan university-based clinic // *Int. J. Womens Health*. 2020. Vol. 12. P. 1205-1214. doi: 10.2147/IJWH.S276214
2. Левкович А.Ю., Афонин А.А., Левкович М.А., Кравченко Л.В. Оценка состояния врожденного иммунного ответа у новорожденных с генерализованной герпетической инфекцией. *Медицинский вестник Юга России*. 2013. Vol. 4. P. 92-94. doi: 10.21886/2219-8075-2013-4-92-94
3. Колобов А.В., Карев В.Е. Вирусные плацентиты: морфологические особенности и возможности верификации // *Журнал инфектологии*. 2018. №10(4). С. 24-29. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-24-29
4. Калиматова Д.М., Шатунова Е.П. Современные представления о роли дисфункции эндотелия в развитии развития беременности при респираторных респираторных заболеваниях // *Практическая медицина*. 2015. Т. 86, №1. С.21-25.
5. 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. №6(2). С. 92-97. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.10

М.В. Корень

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

ВЛИЯНИЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ

Введение. Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), занимает одно из ведущих мест среди инфекций, передаваемых половым путём [1]. Активное проявление вируса наблюдается преимущественно в первые два года после начала половой жизни, а максимальные показатели заболеваемости фиксируются в возрасте от 18 до 30 лет [2]. Большинство инфицированных переносят болезнь бессимптомно, что может привести к серьёзным последствиям для репродуктивного здоровья, включая наступление, течение и исход беременности [3]. Современные научные данные убедительно свидетельствуют о наличии взаимосвязи между ВПЧ и состоянием вагинального микробиома. Недостаток здоровой лактофлоры и последующие изменения в составе микробиоты могут способствовать развитию бактериального вагиноза, который, в свою очередь, осложняет течение папилломавирусной инфекции (ПВИ) [4]. Кроме того, бактериальный вагиноз часто сопровождает обострение инфекций. Также ПВИ ассоциируется с другими инфекциями, передаваемыми половым путем, такими как хламидиоз, микоплазмоз, цитомегаловирус и вирус простого герпеса (ВПГ) [5].

Папилломавирусная инфекция оказывает неблагоприятное воздействие на репродуктивное здоровье, как мужчин, так и женщин [6]. В период беременности вирус может оказывать негативное влияние на развитие плаценты, что может привести к нарушению функции трофобласта и спровоцировать остановку развития эмбриона на ранних сроках [7]. Кроме того, доказана взаимосвязь ПВИ с повышенным риском возникновения таких осложнений беременности, как выкидыш, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, задержка роста плода [8]. Несмотря на многочисленные исследования, посвящённые данной проблеме, информация о влиянии ПВИ на репродуктивную систему, течение и исходы беременности остаётся ограниченной.

Цель исследования: провести анализ распространенности генотипов ВПЧ среди женщин репродуктивного возраста и оценить влияние моно- и микст инфекции на течение и исход беременности.

Материалы и методы. Было проведено проспективное сравнительное исследование 50 женщин в возрасте 18-30 лет с ПВИ (возраст $26,7 \pm 2,1$ лет, индекс массы тела $22,1 \pm 1,9$ кг/м²). Ретроспективно проанализированы клинико-anamnestические данные, течение и исходы беременности (медицинские карты учетные формы № 025/у, индивидуальные медицинские карты беременной и родильницы формы № 111/у-20).

Генотипирование и количественная оценка копий ДНК ВПЧ, а также исследование микрофлоры урогенитального тракта выполнялись в цервиковагинальном соскобе методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием тест-систем «ВПЧ квант-21» и «Фемо-флор скрин 12» («ДНК-Технология», Россия).

Исследование было выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (с поправками 2013 года) и получило одобрение локального комитета по биомедицинской этике.

Статистический анализ данных проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ IBM® SPSS® Statistics версии 23.0 (США). Количественные показатели представлены как среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (SD); категориальные признаки – как абсолютные значения и частоты (%).

Результаты и обсуждение

Анализ распространённости ВПЧ показал следующие результаты: у 30% обследованных женщин обнаружен генотип 51, у 28% – генотип 16, у 16% – генотип 68, у 12% – генотип 18. Генотипы 6 и 56 присутствовали у 10% пациенток. На долю других генотипов (11, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 52, 53, 59, 66, 73) пришлось всего 4%. Ассоциация двух и более генотипов ВПЧ наблюдалась у 30% женщин. При оценке вирусной нагрузки установлено, что у 6% женщин данный показатель находился на низком уровне ($2,3 \pm 0,1$ копии на 105 клеток), тогда как высокий уровень ($6,3 \pm 0,1$ копии на 105 клеток) зафиксирован у 60% участниц исследования. Моноинфекция ВПЧ была диагностирована у 58% женщин. Микстинфекция, то есть наличие нескольких инфекционных агентов одновременно, была выявлена у 42% женщин. Среди сопутствующих инфекций наиболее часто встречались: *Gardnerella vaginalis* (у 50% женщин с микстинфекцией), *Candida spp.* (у 20%), цитомегаловирусная инфекция (у 14%), *Chlamydia trachomatis* (у 12%) и вирус простого герпеса 2 типа (у 4%). Роды произошли у 70% женщин. Из них

82% родили естественным путем, 18% – посредством кесарева сечения. Преждевременные роды произошли у 4% женщин. Медицинский аборт по желанию женщины был выполнен у 26% пациенток, а по медицинским показаниям (в связи с пороками развития центральной нервной системы) – у 6%.

Бесплодие неясного генеза было диагностировано у 16% женщин, из них у 6% – первичное и у 10% – вторичное. Лечение папилломавирусной инфекции привело к снижению вирусной нагрузки и наступлению беременности у 10% женщин.

Первый триместр беременности у большинства женщин протекал с угрозой её прерывания. Самопроизвольные аборт случились у 13% женщин, а неразвивающиеся беременности – у 22%. Прерывание беременности у 20% женщин произошло на сроке 5-6 недель, у 12% – на сроке 7-8 недель, и у 4% – на сроке 9-12 недель. У 86% женщин третий триместр беременности осложнялся хронической плацентарной недостаточностью, у 9% – задержкой роста плода. Угроза преждевременных родов возникла у 14% женщин, преэклампсия – у 6%. Маловодие было зарегистрировано у 6% женщин, многоводие – у 2%.

Таким образом, полученные данные подтвердили, что папилломавирусная инфекция у женщин связана с повышенным риском бесплодия и раннего прерывания беременности. Во время пролонгированной беременности возрастает вероятность угрозы преждевременных родов, возникновения преэклампсии, хронической плацентарной недостаточности, задержки роста плода, а также маловодия и многоводия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каира А.Н., Свитич О.А., Политова Н.Г. Папилломавирусная инфекция – эпидемиология и профилактика. Москва: РМАНПО, 2022. 134 с.
2. Isaguliants M., Krasnyak S., Smirnova O., Colonna V., Apolikhin O., Buonaguro F.M. Genetic instability and anti-HPV immune response as drivers of infertility associated with HPV infection // Infect. Agent. Cancer. 2021. Vol.16, Iss.1. Article number:29.
3. Холопов Д.В., Вязовая А.А., Топузов Э.Э., Алексеева Д.А., Молчанов С.В., Лялина Л.В. Выявляемость вируса папилломы человека, вирусная нагрузка и факторы риска у пациентов с предраковыми заболеваниями и злокачественными новообразованиями в Санкт-Петербурге // Инфекция и иммунитет. 2022. Т.12, №4. С. 735-744.

4. Liu Y, Li T., Guo R., Chen T., Wang S., Wu D., Li J., Liu Z., Zhao Y., Yin J., Qin J., Sun L., Chen W. The vaginal microbiota among the different status of human papillomavirus infection and bacterial vaginosis // J. Med. Virol. 2023. Vol.95, Iss.3. Article number:e28595.
5. Yang Z., Zhang Y., Stubbe-Espejel A., Zhao Y., Liu M., Li J., Zhao Y., Tong G., Liu N., Qi L., Hutchins A., Lin S., Li Y. Vaginal microbiota and personal risk factors associated with HPV status conversion-A new approach to reduce the risk of cervical cancer? // PLoS One. 2022. Vol.17, Iss.8.
6. Pebdeni P.H., Saffari F., Mollaei H.R., Mirshekari T.R., Sadat R.H., Habibzadeh V., Saeed L., Soodejani M.T., Ahmadrajabi R. Increased Risk of Infertility in Women Infected with Human Papillomavirus // J. Reprod. Infertil. 2023. Vol.24, Iss.3. P. 188-197.
7. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Краснопольская К.В., Башанкаева Ю.Н., Кузьмичева В.С. Папилломавирусная инфекция и репродукция // Вестник РАМН. 2020. Т.75, №3. С. 189-195.
8. Niyibizi J., Zanré N., Mayrand M.H., Trottier H. Association Between Maternal Human Papillomavirus Infection and Adverse Pregnancy Outcomes. Systematic Review and Meta-Analysis // J. Infect. Dis. 2020. Vol.221, Iss.12. P. 1925-1937.

И.Н. Гориков, д-р мед. наук

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

ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У БЕРЕМЕННЫХ КАК ФАКТОР РИСКА ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Введение. Обострение вирус-индуцированной бронхиальной астмы у женщин в период беременности часто выступает в качестве одного из факторов риска развития у их новорожденных сердечно-сосудистой патологии [1, 2]. Степень выраженности ее возрастает на фоне малых аномалий развития сердца (МАРС) [3, 4, 5], наиболее часто диагностируемых у детей от

матерей с инфекционными заболеваниями на ранних сроках гестации и с дисплазией соединительной ткани [6, 7]. Несмотря на имеющиеся литературные данные, до настоящего времени не показана значимость обострения хронической бронхолегочной патологии вирусной этиологии у матерей на 4-9 неделях беременности, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, в нарушении сердечной деятельности и развитии МАРС у их потомства.

Цель исследования – раскрыть роль обострения бронхиальной астмы легкой степени тяжести, ассоциированной с реактивацией цитомегаловирусной инфекции у женщин в первом триместре беременности, неосложненной и осложненной дисплазией соединительной ткани, в формировании патологии сердечно-сосудистой системы у их новорожденных.

Материалы и методы исследования

Проводилось клиническое, молекулярно-генетическое, серологическое и функциональное исследование 108 доношенных новорожденных от матерей с неосложненной беременностью и беременностью, осложненной обострением бронхиальной астмы легкой степени, ассоциированной с реактивацией ЦМВ инфекции на ранних сроках гестации, не осложненной и осложненной дисплазией соединительной ткани. Все обследованные новорожденные были разделены на 2 группы. Первую группу (контрольную) составили 47 новорожденных от матерей с неосложненным течением беременности и родами в срок.

Вторая группа, состоящая из 61 новорожденных, была представлена двумя подгруппами. Первая подгруппа включала 34 новорожденных с церебральной ишемией II степени от матерей с обострением бронхиальной астмы легкой степени тяжести, индуцированным реактивацией ЦМВ инфекции в первом триместре гестации. Во вторую подгруппу вошли 27 новорожденных с церебральной ишемией II степени и антенатальным анамнезом, отягощенным обострением бронхиальной астмы легкой степени тяжести, обусловленным реактивацией ЦМВ инфекции у их матерей на ранних сроках беременности, осложненной дисплазией соединительной ткани (ДСТ).

Критерии включения в контрольную группу: доношенные новорожденные, матери которых не имели осложнений в первом, втором и третьем триместрах беременности.

Критерии включения в первую и во вторую подгруппу основной группы: доношенные новорожденные с церебральной ишемией II степени

от матерей с обострением бронхиальной астмы легкой степени тяжести, обусловленным реактивацией хронической ЦМВ инфекции в первом триместре гестации, неосложненным и осложненным дисплазией соединительной ткани (ДСТ); отсутствие у новорожденных врожденной вирусно-бактериальной инфекции и аномалий развития; письменное согласие матерей на проведение клинко-функционального и иммунологического исследования их новорожденных.

Критерии исключения: недоношенные новорожденные; доношенные новорожденные от матерей с обострением бронхиальной астмы средней и тяжелой степени, хронического простого бронхита, с врожденным пороком сердца, сахарным диабетом и иммуноассоциированной патологией; доношенные новорожденные с клинко-иммунологическими маркерами внутриутробного инфицирования и антенатальным анамнезом, отягощенным обострением бронхиальной астмы легкой степени тяжести, инициированным первичной ЦМВ инфекцией, а также другими вирусами и вирусно-бактериальными ассоциациями; новорожденные от матерей с беременностью, наступившей после использования репродуктивных технологий; отсутствие согласия матерей на проведение функционального исследования их новорожденных.

Электрокардиографическое исследование детей осуществлялось на 3 день их жизни с использованием стандартных отведений на электрокардиографе “Nihon Kohder Corporation – ECG-1150” (Япония). Оценка экоструктуры миокарда предсердий и желудочков, а также их клапанного аппарата осуществлялась на аппарате “General Electric Logiq P 5 (Япония) с микроконвексным датчиком 8L -RS в М- В-режимах по общей, скрининговой методике. В крови из локтевой вены у беременных и в крови из вены пуповины у новорожденных выделялась ДНК цитомегаловируса с помощью полимеразной цепной реакции (ООО “НПО ДНК-технология”, г. Москва) на аппарате ДТ-96. Для выявления в сыворотке крови антител класса М к ЦМВ и антител класса G к ЦМВ, а также avidности антител класса G к ЦМВ использовались стандартные реагенты фирмы (ЗАО “Вектор-Бест”, Новосибирск).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica (версия 10.0, США). При проверке нормальности распределения признака использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что распределение всех рассматриваемых параметров было нормаль-

ным, для сравнения независимых переменных использовали параметрический критерий t-Стьюдента. Количественные переменные представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$), категориальные данные – в виде частот и процентов. Оценка альтернативного распределения проводилась с помощью критерия Пирсона (χ^2). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

У новорожденных второй и первой подгрупп основной группы в пуповинной крови не выявлялись молекулярно-генетические и иммунологические маркеры врожденной ЦМВ инфекции. Во второй подгруппе средняя масса новорожденных снижалась до $3007,6 \pm 46,32$ граммов по сравнению с контрольной ($3480,2 \pm 32,42$ граммов, $p < 0,01$) и первой подгруппой ($3280 \pm 33,42$ граммов, $p < 0,001$). Регистрировалась более низкая оценка состояния здоровья по шкале Апгар на 1 минуте ($6,5 \pm 0,21$ баллов) и на 5 минуте ($7,2 \pm 0,17$ баллов), по сравнению с таковой в контрольной группе ($8,7 \pm 0,12$ баллов, $p < 0,001$ и $9,2 \pm 0,13$ баллов, $p < 0,001$) и первой подгруппе ($7,7 \pm 0,13$ баллов, $p < 0,001$ и $8,1 \pm 0,12$ баллов, $p < 0,001$).

В первой подгруппе бледность кожных покровов отмечалась в 41,2%, пероральный цианоз – в 47,1%, акроцианоз – в 32,3%, одышка – в 14,7%, более глухие тоны сердца – в 23,5%, систолический шум – в 29,4%, пастозность стоп – в 8,8% и более крупные размеры печени – в 11,8% случаев. Тахикардия встречалась в 32,4%, брадикардия – в 8,8%, синусовая аритмия – в 5,8%, замедление атриовентрикулярной проводимости – в 2,9%, неполная блокада правой ножки пучка Гиса – в 5,8%, депрессия сегмента ST – в 2,9%, выраженные обменные нарушения в миокарде – в 23,5%, более высокая нагрузка на правое предсердие – в 17,6%. Дополнительные хорды в полости левого желудочка выявлялись в 44,1%, регургитация трикуспидального клапана I степени – в 11,8%, а II степени – в 2,9%, аневризмоподобное выпячивание по R-типу – в 5,8%, а размеры открытого овального окна более 2 мм – в 8,8% случаев.

У детей второй подгруппы в сравнении с первой подгруппой чаще наблюдались бледность кожи ($70,4\%$, $\chi^2=4,06$; $p < 0,05$) и приглушенность тонов сердца ($53,8\%$, $\chi^2=4,08$; $p < 0,05$). При функциональном исследовании у новорожденных второй подгруппы по сравнению с первой подгруппой возрастала частота брадикардии ($33,3\%$, $\chi^2=4,61$; $p < 0,05$), синусовой аритмии ($29,6\%$, $\chi^2=4,90$; $p < 0,05$), неполной блокады правой ножки пучка Гиса

(33,3%, $\chi^2=6,31$; $p<0,05$), выраженных обменных нарушений в миокарде (55,6%, $\chi^2=5,90$; $p<0,05$), повышения нагрузки на правое предсердие (48,1%, $\chi^2=5,18$; $p<0,05$), формирования дополнительной хорды левого желудочка (77,8%, $\chi^2=5,72$; $p<0,05$), регургитации на трикуспидальном клапане I степени (37%, $\chi^2=4,10$; $p<0,05$), аневризмоподобных выпячиваний межпредсердной перегородки по R- типу (29,6%, $\chi^2=4,58$; $p<0,05$), а также размеров открытого овального окна (более 2 мм)(33,3%, $\chi^2=4,27$; $p<0,05$).

Изменение клинико-функциональных показателей иллюстрирует более выраженное воздействие антенатальной гипоксии у женщин на ранних сроках гестации на развитие проводящей системы и развитие хорд миокарда [8, 9, 10], а также на гены дисплазии соединительной ткани, контролирующие рост и дифференцировку структурных элементов сердца у их потомства [11, 12]. При этом возрастает риск развития постнатальной дисадаптации сердечно-сосудистой деятельности в течение первого года жизни [13].

Таким образом, у новорожденных с церебральной ишемией II степени и антенатальным анамнезом, отягощенным обострением бронхиальной астмы легкой степени тяжести, ассоциированной с реактивацией хронической ЦМВ инфекции у их матерей в первом триместре беременности, осложненной дисплазией соединительной ткани, отмечается более выраженное влияние внутриутробной гипоксии на электрическую стабильность миокарда, а также на мутацию генов, участвующих в формировании межпредсердной перегородки, камер и клапанного аппарата сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гориков И.Н., Нахамчен Л.Г. Функциональная характеристика сердечной деятельности у новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы легкой степени, ассоциированной с цитомегаловирусной инфекцией // Материалы VIII междунар. науч. конф. «Системный анализ в медицине» (САМ 2024) / под общ. ред. В.П.Колосова. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2024. С. 57-61.
2. Прахов А.В. Неонатальная кардиология. Н.-Новгород: изд-во Нижегородской госмедикадамии, 2008. 388 с.
3. Писарева С.Е., Чаша Т.В., Горожанина Т.З. Малые аномалии развития сердца у новорожденных в зависимости от срока гестации // Сибирский мед. журнал. 2007. №2. С. 44-46.

4. Игишева Л.Н., Князева Е.В., Болгова И.В., Цой Е.Г. Открытое овально окно у детей раннего возраста // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2014. №1(56). С. 18-23.
5. Игишева Л.Н., Глухова Л.Н., Цой Е.Г., Аникеенко А.А., Казакова Л.М. Структурно-геометрические изменения миокарда у детей с экстрасистолией и синдромом дисплазии соединительной ткани сердца // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2018. №4 (75). С. 25-30.
6. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб.: ТОО Политекс-Норд-Вест, 2000. 96 с.
7. Пороки и малые аномалии развития сердца, аритмии: учебное пособие / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, А.М. Родионова, Л.Д. Белоцерковцева. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 48 с.
9. Домницкая Т.М., Сидоренко Б.А., Песков Д.Ю. Результаты патоморфологического исследования аномально расположенных хорд левого желудочка сердца // *Кардиология*.1997. №10. С.45-48.
10. Юрковский А.М. Малые аномалии сердца: Особенности интерпретации эхокардиологических данных // *Проблемы здоровья и экологии*. 2006. №2 (8). С. 92-97.
11. Ромбальская А.Р. Аномально ориентированные сухожильные хорды желудочков сердца человека, их строение и происхождение // *Журнал ГрГМУ*. 2008. Т.4 (24). С. 20-23.
12. Ильина И.Ю., Юмина С.В., Жданова М.С. Влияние гормонов на метаболизм коллагена у женщин с дисплазией соединительной ткани и без нее // *Вестник РУДН, серия Медицина*. 2009. №5. С. 207-214.
13. Бандус О.В. Врожденные пороки сердца как проявление дисплазии соединительной ткани // *Смоленский медицинский альманах*. 2015. №1 (1). С. 8-9.
14. Симонова А.В., Ерофеева М.Е., Карпова О.Я., Котлукова Н.П., Гайдукова Н.В. Постгипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей // *Росс. вестник перинатологии и педиатрии*. 2001. №2. С. 8-12.

А.В. Прокопенко¹, канд. мед. наук, **И.Н. Гориков**², д-р мед. наук,
Д.А. Гассан², канд. мед. наук

¹*Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск*

²*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
г. Благовещенск*

СОЧЕТАНИЕ ВИРУСА ГРИППА А(Н3N2) И *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* В ЭТИОЛОГИИ ЛОР-ЗАБОЛЕВАНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ

Введение. Слизистая оболочка носоглотки у беременных женщин является одним из первых барьеров при аэрогенном инфицировании вирусом гриппа А(Н3N2), являющегося также триггером активации бактериальной микрофлоры [1, 2]. Сочетание гриппа А и *Staphylococcus aureus* играет важную роль в этиологии заболеваний верхних дыхательных путей [3]. Несмотря на высокую частоту обнаружения вирусно-бактериальной коинфекции вне беременности, до настоящего времени не установлено её влияние на клинико-серологические особенности острого назофарингита, ассоциированного с гриппом А(Н3N2), сочетающимся с *Staphylococcus aureus*, у женщин на ранних сроках гестации.

Цель работы – оценить влияние вируса гриппа А(Н3N2) и сочетания вируса гриппа А(Н3N2) с *Staphylococcus aureus* на течение острого назофарингита у женщин в первом триместре беременности.

Материал и методы исследования

Исследовались молекулярно-генетические маркёры и титры антител к антигенам гриппа А(Н3N2), обсеменённость слизистой носа *Staphylococcus aureus*, клинические и рино-фарингоскопические признаки интоксикационного и катарального синдромов у женщин с гриппозной инфекцией в первом триместре беременности. Первую группу составили 63 женщины с неосложнённой беременностью. Во вторую группу вошли 142 пациентки с острым назофарингитом, индуцированным вирусом гриппа А(Н3N2) в первом триместре гестации. Все больные были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили 124 женщины с моно-гриппозной инфекцией, а вторую подгруппу – 18 женщин с сочетанием возбудителя гриппа А(Н3N2) и *Staphylococcus aureus*.

Критерии включения в первую группу: неосложнённое течение одноплодной спонтанной беременности, письменное согласие на вирусологическое и бактериологическое исследование.

Критерии включения во вторую группу: 6-10 неделя беременности, осложнённая острым назофарингитом, обусловленным вирусом гриппа А(Н3N2) и сочетанием возбудителя гриппа А(Н3N2) и *Staphylococcus aureus*; согласие женщины на проведение исследования.

Критерии исключения: многоплодная спонтанная беременность, другие острые респираторные вирусные и персистирующие инфекции, угроза невынашивания, врождённые пороки развития, эндокринная и аутоиммунная патология, несогласие на вирусологический и бактериологический скрининг.

Во время эпидемии гриппа и в межэпидемический период у пациентов при поступлении в дневной стационар и через 10-12 дней забирались мазки из носа для выделения возбудителя посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР). Реакцией торможения гемагглютинации (РТГА) в парных сыворотках крови определяли антитела к антигенам гриппа А(Н3N2), гриппа А(Н1N1), гриппа В, парагриппа 1-3 типов, риносинцитиального вируса и аденовируса (тест-системы ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов» НИИ гриппа, Санкт-Петербург) [1].

Мазок со слизистой носа забирали утром натошак стерильным ватным тампоном, смоченным в стерильном физиологическом растворе. При проведении бактериологического анализа и идентификации возбудителей использовали стандартные методы (Приказ №535 МЗ СССР от 22.04.85 г.).

Изменения слизистой носа оценивали с помощью передней риноскопии, включающей показатели: 1) цвет слизистой оболочки; 2) отёк слизистой оболочки. Мезофарингоскопически регистрировали: 1) изменение цвета и выраженности отёка слизистой глотки; 2) наличие геморрагий и лимфоидных грануляций на слизистой задней стенки глотки; 3) величина миндалин и их цвет. Исследовали состояние подчелюстных лимфоузлов (величина, подвижность и болезненность). Обращали внимание на признаки интоксикации: 1) лихорадка; 2) головная боль; 3) озноб; 4) светобоязнь; 5) боль при движении глазных яблок; 6) боли в мышцах; 7) боли суставах; 8) слабость и недомогание. Учитывали катаральные симптомы: 1) жалобы на сухость в носу в течение 1-2 суток; 2) чихание; 3) умеренный насморк в течение 3-4 суток; 4) умеренный насморк в течение 5-8 суток; 5) ринорея в течение 3-4 суток; 6) ринорея в течение 5-8 суток; 7) ринорея в течение 9 суток и более; 8) умеренное затруднение носового дыхания; 9) значительное нарушение носового дыхания; 10) умеренное першение в глотке; 11) выраженное першение в глотке; 12) умеренный сухой кашель в течение

1 суток; 13) умеренный сухой кашель в течение 2 суток; 14) сильный сухой кашель в течение 1 суток; 15) сильный сухой кашель в течение 2 суток; 16) кашель с умеренным количеством слизистой мокроты в течение 3-6 суток; 17) кашель с умеренным количеством слизистой мокроты в течение 7 суток и более.

В исследования выполняли согласно требованиям Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и с одобрения Локального комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД. Обследованные пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica (версия 10.0, США). При проверке нормальности распределения признака использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что распределение всех рассматриваемых параметров было нормальным, для сравнения независимых переменных использовали параметрический критерий t-Стьюдента. Количественные переменные представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$), категориальные данные – в виде частот и процентов. Оценка альтернативного распределения признаков проводилась с помощью критерия Пирсона (χ^2). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Во второй подгруппе основной группы ПЦР-маркёры возбудителя в эпителии слизистой носа обнаруживались у 77,8%, а в первой подгруппе – у 70,2% женщин ($\chi^2=0,47$; $p > 0,05$). У пациенток второй подгруппы в сопоставлении с первой подгруппой серологически в сыворотке крови чаще определялись антитела к антигену вируса гриппа А(H3N2) 1:8-1:32 (66,7%, $\chi^2=7,9$; $p < 0,01$). Возрастало число больных с температурой 37,5-37,9° (55,6%, $\chi^2=5,3$; $p < 0,05$), сильной головной болью (33,3%, $\chi^2=4,62$; $p < 0,05$), выраженным ознобом (38,8%, $\chi^2=3,91$; $p < 0,05$), слабостью и недомоганием (44,4%, $\chi^2=4,62$; $p < 0,05$), выраженной сухостью слизистой в течение 2 суток (33,3%, $\chi^2=15,0$; $p < 0,001$) и редким чиханием (77,8%, $\chi^2=12,0$; $p < 0,01$). У беременных второй подгруппы более часто встречалась выраженная сухость слизистой носа в течение 2 суток (33,3%, $\chi^2=15,0$; $p < 0,001$), редкое чихание (77,8%, $\chi^2=12,0$; $p < 0,01$), умеренный насморк в течение 6-8 суток (66,6%, $\chi^2=20,2$; $p < 0,001$) и значительное нарушение носового дыхания (50%, $\chi^2=15,8$; $p < 0,001$). Поражение глотки сопровождалось увеличением числа

больных с более сильным першением (66,7%, $\chi^2=7,9$; $p<0,01$), выраженным сухим кашлем в течение 2 суток (22,2%, $\chi^2=5,9$; $p<0,05$) и кашлем с умеренным количеством слизистой мокроты (55,6%, $\chi^2=7,6$; $p<0,01$). При остром назофарингите гриппозной этиологии у женщин чаще диагностировались резко выраженный отёк слизистой носа (44,4%, $\chi^2=5,6$; $p<0,05$), резко выраженная гиперемия слизистой глотки (50%, $\chi^2=4,4$; $p<0,05$), единичные мелкие геморрагии (38,9%, $\chi^2=3,91$; $p<0,05$) и лимфоидные фолликулы на задней стенке глотки и увеличенные подчелюстные лимфоузлы (27,8%, $\chi^2=6,1$; $p<0,05$).

Можно заключить, что в первом триместре гестации у женщин с острым назофарингитом при гриппозной инфекции возрастает выделение *Staphylococcus aureus*, усиливающего негативное влияние возбудителей на слизистую оболочку воздухоносных путей посредством увеличения потребления железа, стимуляции коагуляции, инициирующей процесс агрегации возбудителей в сосудистом русле, и усиления супрессии врождённого и адаптивного иммунного ответа [4]. Доказано, что протеазы *Staphylococcus aureus* усиливают активность гемагглютинаина гриппозного вируса и инициируют более выраженные альтеративные и воспалительные изменения в дыхательной системе [1, 2].

Резко выраженный отёк слизистой носа, полнокровие слизистой носоглотки и гиперсекреция при гриппе А(Н3N2), ассоциированном со *Staphylococcus aureus*, свидетельствуют об усилении прямого влияния инфекта на эпителиоциты, а также на процесс секретообразования в бокаловидных клетках и в подслизистых железах, участвующих в поддержании мукоцилиарного клиренса [5]. Альтеративные процессы в мембране эпителиоцитов и glanduloцитов слизистой носа и глотки могут повышать риск нарушения распознавания антигенной структуры вирусов и бактерий в результате изменения экспрессии паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRRs) [6]. Таким образом, гриппозно-стафилококковая коинфекция у женщин в первом триместре беременности по сравнению с моногриппом А(Н3N2) у пациенток на аналогичных сроках гестации сопровождается значительным угнетением местной иммунной защиты верхних дыхательных путей и усилением интоксикационного и катарального синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грипп: Руководство для врачей / под ред. Г.И.Карпухина. СПб.: Гиппократ, 2001. 360 с.

2. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Пригожин В.К. Инфекционные болезни: руководство для врачей общей практики (2-е изд.). СПб: Питер, 2001. 576 с.
3. Бухарин О.В., Паньков А.С., Усвятцов Б.Я. Модификация свойств вируса гриппа и *Staphylococcus aureus* в условиях их ассоциации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011. № 3 (58). С. 24-28.
4. Скрыбина А.А., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З., Застрожин М.С. Бактериальные осложнения гриппа (обзор литературы) // Лечащий врач. 2022. Т.25, № 11. С. 48-54.
5. Mulcahy M.E., Mcloughlin R.M. *Staphylococcus aureus* and influenza A virus: partners in coinfection // mBio. 2016. Vol.7, Issue 6. P. 1-4.
6. Грубер И.М., Егорова Н.Б., Асташкина Е.А. Факторы патогенности *Staphylococcus aureus* – их роль в инфекционном процессе и в формировании поствакцинального иммунитета // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. № 3 (88). С. 72-82.
7. Гавришева Н.А., Антонова Т.В. Инфекционный процесс: клинические и патофизиологические аспекты: Учебное пособие. СПб, Специальная Литература, 1999. 255 с.
8. Бухарин О.В., Паньков А.С., Усвятцов Б.Я., Скачков М.В. Бактериальные ассоциации в микросимбиозе верхних дыхательных путей у больных гриппом // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. № 6 (55). С.12-16.
9. Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. 2018. Т.1, № 22. С. 29-42.
10. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Пашенков М.В. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммуотропных средств // Иммунология. 2020. Т.41, № 2. С. 107-113.

Н.Л. Потапова, д-р мед. наук

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ БРОНХОВ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ РИНОВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Введение. Последние научные публикации, отечественные и зарубежные, подчеркивают изменения в спектре острых респираторных вирусных заболеваний, отмечая особую значимость некоторых вирусов, среди которых выделяется риновирус [1]. Согласно имеющимся данным, этот патоген занимает значительную долю среди детских ОРВИ как в России, так и за рубежом [5]. По оценкам различных исследователей, риновирусы являются причиной примерно четверти случаев острой респираторной патологии и затрагивают верхние и нижние дыхательные пути [1, 2].

Риновирусы обнаруживаются у 7-17% маленьких пациентов младше двух лет с диагнозом бронхиолит, а среди взрослых пациентов с внебольничной пневмонией эта цифра колеблется от 6 до 70% [1]. Риновирусная инфекция характерна для регионов с умеренным климатом, где активность вируса сохраняется круглый год, усиливаясь весной и осенью. Заболевания фиксируются у представителей разных возрастов, зачастую повторяются несколько раз в год, причем чаще всего болеют дети дошкольного возраста – до пяти лет. Современные исследования пульмонологов акцентируют внимание на роли риновируса как триггера повышенной реактивности бронхов, провоцирующего обострения бронхиальной астмы, особенно у подростков [1-4, 6].

Целью работы явился анализ состояния дыхательной системы у детей, перенесших риновирусную инфекцию.

Материалы и методы. Исследование включало наблюдение за 23 детьми в возрасте от 1 месяца до 1 года (медиана возраста 8,0±2 мес.). Опрос и осмотр детей проводился на амбулаторном приеме пульмонолога в течение 1 месяца после перенесенной риновирусной инфекции. Все дети получали стационарное лечение по поводу риновирусной инфекции в ГУЗ «ККИБ» г. Читы. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием критерия хи – квадрат ($p < 0,05$).

Результаты исследования. Нозологическая структура выглядела следующим образом: 2 (8,7%) ребенка получали лечение по поводу диагноза «острый риновирусный бронхиолит», 13 детей (56,5%) – «острый обструк-

тивный бронхит риновирусной этиологии», 8 детей наблюдались с диагнозом «острый назофарингит средней степени тяжести риновирусной этиологии».

Среди обследованных пациентов у 16 человек (69,5%) выявлены факторы риска: преждевременные роды на сроке беременности от 32 до 36 недель отмечены у половины из них, у 2 (8,7%) пациентов в раннем неонатальном периоде регистрировалась внутриутробная пневмония неуточненной этиологии, закончившаяся выздоровлением, у 3 детей (13,0%) при обследовании выявлены признаки стойкой гиперплазии вилочковой железы 2 степени. Вакцинация согласна срокам Национального календаря профилактических прививок была проведена каждому второму ребенку. Диагноз риновирусной инфекции был верифицирован согласно результатам мазка из носа и горла методом полимеразной цепной реакции на базе ГУЗ «ККИБ». Всем пациентам было выполнено исследование гемограммы, урограммы, рентгенологическое исследование органов грудной клетки в одной проекции. Длительность госпитализации составила 12 ± 3 дня.

При осмотре пациентов через месяц после перенесенной инфекции 12 (52,2%) из них имели сохраняющиеся жалобы на кашель в течение дня. Кашель усиливался при физической нагрузке, при контакте с холодным воздухом. У половины пациентов при контакте с холодным воздухом появлялось «свистящее дыхание», купирующееся самостоятельно в течение 5-10 минут. Отклонений в состоянии здоровья, характерных для острых инфекционных заболеваний, патологии желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагальный рефлюкс) не было выявлено. При рентгенологическом обследовании у каждого третьего ребенка были выявлены «мозаичность» легочного рисунка за счет чередования участков гипервентиляции и гипопневматизации, у 10% пациентов признаки подвздолия латеральных полей легких.

Терапевтическая тактика у детей с респираторными нарушениями включала использование ингаляционных кортикостероидов – будесонид в дозе 500 мкг/сутки в течение 1 месяца. В результате проводимой терапии у 8 детей (66,6%) респираторные симптомы купировались, у остальных значительно уменьшились.

Выводы. Таким образом, риновирусная инфекция может являться триггером формирования повышенной чувствительности бронхов, что, в сочетании с наследственным анамнезом и другими неблагоприятными факторами, является фактором риска манифестации бронхиальной астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козловский А.А. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра // Педиатрия Восточная Европа. 2024. №12(1). С. 152-168. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.014>.
2. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Рекуррентные (повторные) эпизоды бронхиальной обструкции у детей: дебют хронических заболеваний органов дыхания у взрослых? // Вопросы практической педиатрии. 2020. №15(6). С.79-89. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-6-79-89.
3. Манукян А.С., Приходько А.Г. Роль респираторных инфекций в формировании гиперреактивности дыхательных путей у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С. 121-131. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-121-131.
4. Марковская АИ, Гаймоленко ИН, Потапова НЛ. Профилактическое применение монтелукаста у детей группы риска развития бронхиальной астмы // Сибирское медицинское обозрение. 2020. №(4). С. 49-55. DOI: 10.20333/2500136-2020-4-49-55.
5. Horton K., Wing P.A., Jackson C.L. Interplay between respiratory viruses and cilia in the airways // Eur Respir Rev. 2025 Mar 19. 34(175). P.240224. doi: 10.1183/16000617.0224-2024.
6. Maatta A.M., Malmberg L.P., Pelkonen A.S., Makela M.J. The link between early childhood lower airway symptoms, airway hyperresponsiveness, and school-age lung function // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2024. Vol.132, Iss.1. P.54 61.e5. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.10.006>.

О.Б. Приходько, д-р мед. наук, **Е.Б. Романцова**, д-р мед. наук,
И.В. Кострова, канд. мед. наук
Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Введение. Бронхиальная астма продолжает оставаться одной из актуальных проблем здравоохранения во всем мире. Дети, рожденные от матерей бронхиальной астмой (БА), входят в группу риска по развитию различ-

ных проявлений аллергии. Являясь междисциплинарной проблемой, первичная профилактика аллергических заболеваний включает наблюдение детей из группы риска для предотвращения у них аллергии, начиная с внутриутробного периода [1, 2, 3, 6, 7, 10]. Для составления индивидуального плана профилактических мероприятий необходимо знать эволюцию аллергических заболеваний у детей, рожденных от матерей с бронхолегочной патологией [4, 5, 8, 9, 10, 11].

Цель работы – изучить состояние здоровья детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой.

Материал и методы исследования. Проведено наблюдение в анамнезе 287 детей от матерей с БА, изучены клиничко-анамнестические данные в динамике 5 лет. Изучены структура заболеваемости и факторы, ее определяющие, у детей от 1 месяца до 5 лет, рожденных от матерей с БА (с различными клиническими формами, фенотипами бронхиальной астмы, степенью тяжести и уровнем контроля заболевания).

В основную группу вошли 135 детей в возрасте от 1 месяца до 1 года и 152 ребенка в возрасте от 1 года до 5 лет. Группу сравнения составили 70 детей этого же возраста, рожденных от матерей без бронхолегочной патологии.

Для оценки влияния уровня контроля БА у матерей во время беременности на состояние здоровья детей первого года жизни из 135 детей были сформированы 2 группы. В I группу наблюдения вошли 82 ребенка от матерей с неконтролируемым течением БА, во II группу – 53 ребенка от матерей с частично или полностью контролируемой БА, в III группу, контрольную, 30 детей от матерей без бронхолегочной патологии.

Результаты исследования. Путем оперативного родоразрешения (кесарева сечения) родились 48 (35,6%) новорожденных от матерей I и II групп, из них 34 (41,5%) – I группы и 14 (26,4%) – II группы. Церебральная ишемия I-III степени тяжести диагностирована у 64 детей I группы (78,0%) и 16 - II группы (30,2%), реализация внутриутробной инфекции – у 21 ребенка I группы (25,6%) и 9 – II группы (17,0%). Сочетание церебральной ишемии и ВУИ отмечено у 24 (29,3%) детей I группы и 8 (15,1%) детей II группы. В контрольной группе эти показатели были, соответственно, 6 (20,0%) и 7 (23,3%), без сочетанных состояний по данным заболеваниям. Здоровыми признаны 4 детей (4,8%) I группы и 7 детей (13,2%) II группы.

Из патологических синдромов, чаще других отмеченных на протяжении I года жизни, следует отметить: гипевозбудимость – у 16 (19,5%) детей I группы и 8 (15,1%) – II группы; синдром двигательных нарушений был, со-

ответственно, у 15 (18,3%) и 6 (11,3%); гипертензионный синдром – у 15 (18,3%) и у 2 (3,8%); вегето-висцеральных дисфункций – у 14 (17,1%) и у 4 (7,7%) детей. У 14 (17,1%) детей I группы и 4 (7,7%) II группы наблюдалась задержка физического развития.

Следует отметить, что при контролируемой БА в гестационном периоде были лучшие условия для развития плода, здоровья новорожденного и ребенка I года жизни, чем при отсутствии контроля заболевания у беременных. Так, в 2,6 раза реже отмечена церебральная ишемия (78% и 30,2%), в 1,9 раз реже – сочетание ее с внутриутробной инфекцией, в 2,2 раза реже – задержка физического развития и в 2,75 раза чаще дети признаны здоровыми. На протяжении первого года жизни у 80 (59,3%) детей I и II групп имелись признаки атопического дерматита, тогда как в группе сравнения – у 26,7%.

При изучении заболеваемости 152 детей первых пяти лет жизни, у 36 (23,7%) из них выявили перенесенную респираторную патологию в первые 6 месяцев после рождения, у 80 детей (52,6%) – во втором полугодии, у 20 (13,2%) – на втором году жизни, у 24 (15,8%) – на третьем году. Группу сравнения (контрольную группу) составили 40 детей от матерей без бронхолегочной патологии.

Появление синдрома бронхиальной обструкции на первом году жизни отмечено у 48 (31,6%) детей, в основном, на фоне ОРВИ. Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям в двух поколениях прослежена у 17 (35,4%) из них. У 10 (20,8%) детей синдром бронхиальной обструкции развился на фоне пассивного курения в семьях курильщиков. У 12 (8,6%) детей астма диагностирована в первые 3 года жизни.

Между уровнем контроля БА в период гестации и частотой развития аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, БА) у наблюдаемых детей выявлена тесная корреляционная связь ($r=0,7-0,84$). В основной группе 53 (36,2%) ребенка определены как часто болеющие, тогда как в группе сравнения – всего 4 (10%). Вегето-висцеральные нарушения на протяжении 3 лет наблюдались у 23 детей (15,1%), синдром минимальной мозговой дисфункции – у 38 (25,0%), задержка развития речи отмечена у 12 (7,9%). В группе сравнения, соответственно: 0% – 7,5% – 2,5%. Следует отметить смещение сроков появления первых симптомов БА на более ранний возраст, когда БА диагностирована у детей уже в 6-11 месяцев. 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 детей, рожденных от матерей с БА, аллергические заболевания выявлены у 177 (61,7%), из них: atopический дерматит – у 95 (33,1%), БА – у 52 (18,1%), аллергический ринит, поллиноз – у 62 (21,6%).

Выводы. Первичная профилактика БА должна предусматривать ограничение воздействия факторов риска ее развития в перинатальном периоде (исключение обострений аллергических заболеваний, достижение контроля БА во время беременности, профилактика развития гестоза, анемии, хронической плацентарной недостаточности), на первом году жизни (исключение риска реализации внутриутробной инфекции, развития церебрального, obstructivного синдромов), профилактику пищевой, бытовой, эпидермальной, лекарственной аллергии. Все это снизит манифестацию ранней астмы и отсрочит влияние отрицательных воздействий на формирование болезни в более поздние возрастные периоды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние адаптационных возможностей беременных с бронхиальной астмой на здоровье потомства / Е.Б. Романцова и др. // Медицинская реабилитация в педиатрической практике: достижения, проблемы и перспективы: сб. трудов научно-практической конференции с международным участием под ред. проф. Н.В. Саввиной. Якутск, 2013. С. 349-358.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

7. 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.

8. Отсутствие контроля бронхиальной астмы во время беременности как предиктор перинатальных осложнений / О.Б. Приходько, А.Ф. Бабцева, Е.Б. Романцова и др. // Аллергология и иммунология. 2013. Т. 14, №3. С. 188-189.

9. Приходько О.Б. Нейровегетативная регуляция и состояние гемодинамики у беременных с бронхиальной астмой //Аллергология и иммунология. 2009. Т.10, № 1. С. 84.

10. Приходько О.Б., Ландышев Ю.С., Романцова Е.Б. Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы в различные периоды беременности // Пульмонология. 2005. №1. С. 73-76.

11. 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.

УДК: 612.225/.226:616.2-053.4/-71:616.91(579.887.111+579.552.11)

А.С. Манукян, А.Г. Приходько, д-р мед. наук

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

РЕКУРРЕНТНЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ КАК ПРИЧИНА ФОРМИРОВАНИЯ ИЗМЕНЁННОЙ РЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Введение. Рекуррентные респираторные инфекции у детей могут иметь длительные последствия, в том числе служить причиной появления у них гиперреактивности дыхательных путей [1, 2, 3].

Цель исследования: определить клинико-функциональные особенности течения постинфекционной реактивности дыхательных путей у детей.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 103 ребенка (38 девочек и 65 мальчиков), перенесших острую респираторную инфекцию (рисунок 1). Средний возраст детей составил $12,2 \pm 0,34$ лет; рост $144,3 \pm 1,88$

см, вес $38,0 \pm 1,63$ кг. Детям проведена комплексная диагностика, включая анкетирование по расширенному опроснику API (Asthma Predictive Index), забор биологического материала из рото- и носоглотки с целью обнаружения респираторных РНК- и ДНК-вирусов, забор периферической крови для определения специфических антител класса IgM и IgG к атипичным возбудителям методом иммуноферментного анализа.

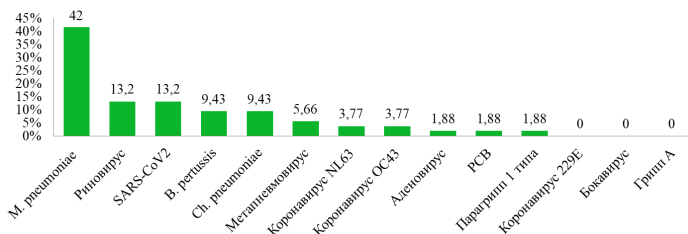


Рис. 1 – Частота выявления респираторных патогенов в 1 группе (% от числа детей в группе)

С целью оценки функции внешнего дыхания детям проводили спирографию на аппарате Easy on-PC (nidd Medizintechnik AG, Швейцария). После определения функции дыхания методом спирографии, с целью выявления скрытого компонента обструкции, ребёнку проводилась аэрозольная ингаляция короткодействующим β_2 -агонитом (сальбутамол, 200 мкг). Проба считалась положительной при увеличении ОФВ1 на 12% и более, а также при увеличении объема более 200 мл [4].

Реактивность дыхательных путей оценивали с помощью бронхопровокационной пробы с ультразвуковой ингаляцией дистиллированной водой [5]. Тестирование пациентов проводилось в положении сидя, во время спирографии и при ингаляции аэрозолей через небулайзер, носовое дыхание перекрывали наложением специальной назальной клипсы. После начальной спирограммы и оценки ОФВ1, дети с результатами 75% и выше вдыхали 0,9% раствор NaCl в течение 3 минут, после чего проводилась спирография для оценки изменений. Если ОФВ1 падал на 10% и более, вводился сальбутамол для купирования бронхоспазма. Затем проводилась ингаляция дистиллированной воды с аналогичной оценкой, а гиперреактивность дыхательных путей определялась по падению ОФВ1 более чем на 10% на первой минуте и более чем на 15% на пятой. В случае бронхоспазма после теста детям также вводился сальбутамол, а реакцию оценивали через 15 минут. Все процедуры проводились в соответствии с установленными стандартами для обеспечения надежности результатов.

Статистический анализ выполненных исследований был проведен с использованием стандартных методов вариационной статистики программы «Автоматизированная система диспансеризации» (Россия) [6]. В случае нормального (гауссового) распределения применялся непарный критерий t (критерий Стьюдента). В случае отсутствия нормального распределения использовался критерий Манна-Уитни. Результаты представлены в формате $M \pm m$ (где M - среднее арифметическое, m - стандартная ошибка среднего) или в виде медианы с межквартильным размахом ($Me [Q1; Q3]$). Для анализа распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) использовался критерий χ^2 (К. Пирсона). Критический уровень значимости (p) для всех расчетов был установлен 0,05 или ниже.

Результаты. В первую группу были включены 53 ребенка с измененной реактивностью дыхательных путей на пробу ИДВ (ΔОФВ1 идв -5,6[-13,0; 6,5] %), а во 2 группу – 38 детей, не реагирующих на пробу с ИДВ (ΔОФВ1 идв -2,9[-6,0; -1,6]%). Дети 1 группы имели более низкие значения спирометрических параметров в сравнении со 2 группой: ОФВ1/ЖЕЛ составил 96,0[92,0; 102,0] и 101,0[94,0; 104,0]% ($p=0,042$); СОС25-75 68,0[52,0; 88,0] и 80,0[64,0; 95,0]% ($p=0,029$), соответственно. При анализе респираторных возбудителей в обеих группах прослеживалась высокая частота выявления специфических антител к *M. Pneumoniae*. Так в 1 группе они были обнаружены в 22 случаях (42%) – в 18 случаях были определены антитела класса IgM, в 4 случаях - антитела класса IgG. Во 2 группе с отрицательной реакцией на ИДВ, возбудитель регистрировался у 7 детей (18%), из них у 6 детей были выявлены антитела класса IgM, у одного ребенка класса IgG ($\chi^2=4,423$; $p<0,05$). Что касается других возбудителей, в первой группе было зарегистрировано больше случаев по сравнению со второй, однако эти различия не достигли статистической значимости (рис. 1 и 2).

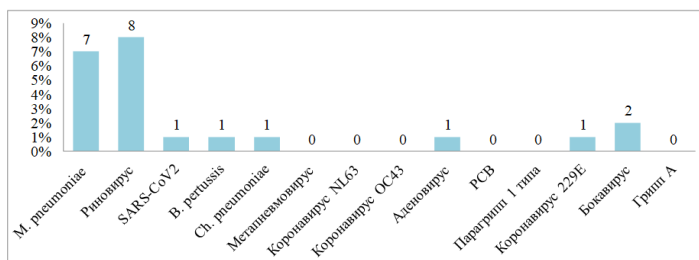


Рис. 2 – Частота выявления респираторных патогенов во 2 группе (% от числа детей в группе)

Дальнейший анализ показал, что в 1 группе, у лиц с измененной реактивностью бронхов на пробу ИДВ в 28,3% случаев (15 детей) определялось сочетанное (микст) инфицирование 2-4 возбудителями одновременно, тогда как во 2 группе такая закономерность была обнаружена лишь у 3 детей (7,9%), $\chi^2 = 4,594$; ($p < 0,05$).

Заключение. Проведённое исследование подтверждает значительное влияние респираторных инфекций на реактивность дыхательных путей у детей, что проявляется в снижении спирометрических параметров, повышенной частоте выявления патогенспецифических антител и их связи с реакцией бронхов на осмотический стимул. Результаты нашего исследования подчёркивают важность ранней диагностики и мониторинга респираторных инфекций у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Toivonen L., Forsström V., Waris M., Peltola V. Acute respiratory infections in early childhood and risk of asthma at age 7 years // *J Allergy Clin Immunol.* 2019. Vol.143, №1. P. 407-410.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.025
2. de Jesús Romero-Tapia S., Guzmán Priego C.G., Del-Río-Navarro B.E., Sánchez-Solis M. Advances in the Relationship between Respiratory Viruses and Asthma // *J Clin Med.* 2023. Vol.12, №17. Article number:5501. doi:10.3390/jcm12175501
3. Georgakopoulou V.E., Lempesis I.G., Sklapani P., Trakas N., Spandidos D.A. Exploring the pathogenetic mechanisms of *Mycoplasma pneumoniae* (Review) // *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2024. Vol.28, №1. Article number:271. <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12559>
4. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С., Берестень Н.Ф., Калманова Е.Н., Малявин А.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Стручков П.В., Чикина С.Ю., Чушкин М.И. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов // *Пульмонология.* 2023. Т.33, №3. С.307-340. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340
5. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
6. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.

В.В. Шамраева¹, канд. мед. наук, **Е.И. Карапетян²**, канд. мед. наук

¹*Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск*

²*ГАОУЗ АО Амурская областная детская клиническая больница*

МУКОВИСЦИДОЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Муковисцидоз – заболевание, которое уже давно вышло за рамки редко встречающейся детской патологии и стало хорошо знакомо не только пульмонологам, но и педиатрам, и терапевтам. Так, по данным Регистра больных муковисцидозом 2023 года [1] в Российской Федерации числятся 4058 больных: 3038 живых и 40 умерших, наблюдавшихся в текущем году. В регистр включены данные 83 регионов-субъектов Российской Федерации, включая Москву и Санкт-Петербург. Однако есть 2 региона не вошедших в регистр и ряд субъектов, которые не ведут регистр самостоятельно. На протяжении многих лет таким регионом является и Амурская область, информация о которой представлена по данным федеральных центров, где наблюдаются наши пациенты. На 2023 год это всего 15 пациентов, 10 из которых дети.

Очевидно, что данные по муковисцидозу в пределах Российской Федерации (РФ) остаются неполными, реальное количество пациентов больше. При том, что количество больных неуклонно с каждым годом увеличивается, в том числе в связи с увеличением продолжительности жизни людей с этим заболеванием. Доля пациентов старше 18 лет выросла с 25% в 2011 году до 31,4% в 2023 году. Это, как правило, те пациенты, которые ранее наблюдались в педиатрическом звене. Учитывая все современные возможности диагностики, включая неонатальный скрининг, рост охвата генетическими исследованиями больных (от 91,8 до 95,6%) диагноз в среднем по РФ выставляется от рождения до 9 лет.

Несмотря на периодически обновляющиеся Клинические рекомендации по кистозному фиброзу (муковисцидозу) [2], сохраняются неосведомленность врачей первичного звена здравоохранения об этой патологии, имеется недооценка тяжести состояния ребенка даже при классическом течении болезни, недооценка ответственности медицинских работников за развитие осложнений у детей при несоблюдении режимных моментов и отсутствии полноценной терапии.

Даже при наличии высокопрофессиональных компетенций в регионе возникают трудности с полноценным лекарственным обеспечением больных муковисцидозом, в том числе таргетной терапией, сложности с госпитализацией в условия с адекватным противозидемическим режимом, с обеспечением немедикаментозной терапией в полном объеме согласно клиническим рекомендациям.

В результате всё еще встречаются случаи возникновения осложнений у детей и подростков, которые можно было бы избежать, случаи запоздалой диагностики муковисцидоза у детей, даже когда клиническая картина не является сомнительной или стертой.

Приведем *клинический пример*, демонстрирующий проблему диагностики.

Ребенок Р. 2008 г.р. (16 лет) находился на лечении в гастроэнтерологическом отделении АОДКБ в 2024 г.

Поступил с жалобами на постоянный кашель с мокротой гнойного характера вязкой консистенции, неприятный запах изо рта после кашля, одышку при умеренных физических нагрузках, неустойчивый стул.

Анамнез заболевания: со слов мамы ребенок болен с рождения, при неонатальном скрининге выявлено повышение иммунореактивного трипсина до 139,13 нг/мл, при повторном проведении скрининга иммунореактивный трипсин составлял 156,7 нг/мл. Далее до 6 мес. жизни наблюдались у врача-генетика, генетический анализ не проводился. На учете у педиатра и узких специалистов не состоял, лечение не получал. В раннем возрасте ребенок часто болел острыми бронхитами, ларинготрахеитом, периодически наблюдалось нарушение стула: полужидкий, с неприятным запахом, блеском, плохо смываемый. С 2021 года мама самостоятельно давала ребенку креон, при дозировке 20 тыс. Ед. в сутки происходит нормализация стула. В 2023 году при проведении флюорографии органов грудной клетки (ОГК) выявлены очаговые изменения S1-2 правого легкого, консультирован фтизиатром, данных за туберкулез легких нет.

По данным КТ, проведенной после этого, выявлены распространенные изменения бронхов с обеих сторон, атрофические изменения поджелудочной железы, спленомегалия.

В декабре 2024 г. обратились к участковому педиатру, впервые направлен на госпитализацию в профильное отделение АОДКБ с целью дообследования и уточнения диагноза.

Анамнез жизни. Ребенок от 2 беременности, протекавшей на фоне патологической прибавки массы и бактериального вагиноза в 22 нед., 29, 35 нед – гестоз легкой степени; ХГВИ, ХЦМВИ. Роды самостоятельные, в срок 40 нед. Вес при рождении 3200 гр, 8/8 баллов по шкале Апгар. На диспансерном учете у ортопеда с 2019 года по поводу сколиоза грудного отдела позвоночника, у офтальмолога с 2019 года, дважды тонзиллиты, ХГВИ, ОРВИ, ветряная оспа, частые острые бронхиты, хронический ринит. Семейный анамнез: отец и дед по материнской линии имели сахарный диабет 2 типа (умерли от сосудистых осложнений).

Подросток с 9 лет занимался в спортивной секции самбо, с ежедневными тренировками, участвовал в соревнованиях, нагрузку переносил хорошо.

Общее состояние: на момент поступления состояние расценено как удовлетворительное. Температура тела 36,6 °С. SpO2 96 %. ИМТ 19,59. Питание нормальное. Отмечены сколиоз грудного отдела позвоночника вправо, деформация грудной клетки. Органы дыхания: носовое дыхание свободно; выделения из носовых ходов слизистые. Зев розовый. Кашель влажный. Перкуторно легочный звук. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах. Здесь же выслушиваются крепитирующие хрипы. ЧД 17 в мин. Со стороны других органов и систем без видимой патологии.

Обследование: Клинический анализ крови – без особенностей. Биохимический анализ крови: глюкоза 6,1 ммоль/л, о.белок 76,3 г/л, мочевины 5,66 ммоль/л, креатинин 78,1 мкмоль/л, о. Билирубин 9,9 мкмоль/л, прямой билирубин 3 мкмоль/л, непрямой билирубин 6,9 мкмоль/л, АЛТ 39,9 Ед/л, АСТ 31,7 Ед/л, щелочная фосфатаза 771,4 Ед/л, амилаза 63,4 Ед/л, СРБ 4,1 мг/л.

Исследование системы гомеостаза – нормокоагуляция.

Исследование газов и электролитов крови: компенсированный метаболический ацидоз.

Цитологический анализ мокроты: мокрота белесовато-желтого цвета, слизисто-гнойного характера. В мазках на фоне слизи множество нейтрофилов, небольшое количество макрофагов, единичные клетки плоского эпителия, единичные измененные и неизмененные эритроциты. В окрашенных мазках слизи – обильная кокковая флора, в т.ч. диплококки, умеренное количество макрофагов, клетки неизмененного плоского эпителия.

Бактериологический посев мокроты: *Staphylococcus aureus* 10000000.00 КОЕ/мл, резистентный к амоксициллину, чувствительный к азитромицину, гентамицину, цефотаксиму, цефтриаксону, цефиксиму, цефуроксиму.

Бактериологический посев аспирата трахеобронхиального дерева: *Staphylococcus aureus* 10000000.00 КОЕ/мл, чувствительный к азитромицину, гентамицину, ванкомицину, цефтриаксону, цефиксиму, цефуроксиму, линезолиду.

Копрологические исследование: консистенция – мягкая, цвет – коричневый, растительная клетчатка переваримая ++, растительная клетчатка непереваримая ++, крахмал внутриклеточный ++, йодофильные бактерии ++.

Панкреатическая эластаза в кале: 195 мкг Э/г фекалий (при норме более 200).

Фибробронхоскопия: устья бронхов правого и левого бронхиальных деревьев частично обтурированы, в просвете мокрота гнойная в умеренном количестве. Заключение: диффузный гнойный эндобронхит.

Компьютерная томография ОГК: КТ-изменения в легких, характерные для муковисцидоза. Цилиндрические бронхоэктазы (отмечается расширение сегментарных, субсегментарных бронхов по типу цилиндрических бронхоэктазов, стенки их уплотнены).

КТ ППН: лобные пазухи недоразвиты, пневматизация слева тотально снижена. Пневматизация клеток решетчатой кости субтотально снижена. Пневматизация клиновидной пазухи тотально снижена. Пневматизация верхнечелюстных пазух субтотально снижена за счет содержимого неоднородной плотности. Носовая перегородка искривлена влево с наличием в с/3 костного гребня, частично облитерирующего просвет носового хода.

Консультация лор-врача: Катаральный полисинусит (не исключается наличие полипозной ткани в пазухах).

ЭхоКГ: камеры сердца не увеличены. Сократительная способность ЛЖ в норме. Клапанный аппарат не изменен.

УЗИ внутренних органов: увеличение эхо размеров печени со структурными изменениями (правая доля 16,2 см, левая доля 7,6 см). Негомогенное содержимое желчного пузыря. Эхогенность поджелудочной железы повышена. Диффузные структурные изменения паренхимы железы.

Увеличение эхоразмеров селезенки (13,4x6,2 см) без структурных изменений.

С учетом данных анамнеза, объективных данных и дополнительного обследования проведено генетическое исследование с целью подтверждения муковисцидоза. Получен результат: при исследовании образцов ДНК в гене CFTR обнаружен патогенный вариант с.1521_1523delCTT (F508del; Phe508del) в гомо/гемизиготном состоянии.

На основании полученного исследования установлен диагноз: Муковисцидоз, смешанная форма, мутация в гене CFTR с.1521_1523CTT (F508del p.Phe508del) в гомо/гемизиготном состоянии, смешанная форма, средней степени тяжести. ДН0. Панкреатическая недостаточность средней степени тяжести. Катаральный полисинусит. Искривление носовой перегородки. Сколиоз грудного отдела позвоночника.

Данный клинический пример ещё раз подчеркивает ряд нерешенных проблем муковисцидоза. Наличие положительного неонатального скрининга, отягощенный анамнез и явные клинические проявления на протяжении многих лет не привели к постановке диагноза ребенку, он не получал адекватную заболеванию терапию на протяжении 16 лет и как итог – осложненное течение муковисцидоза.

Повышение осведомленности врачей всех специальностей о муковисцидозе и его последствиях, заинтересованность в полном выполнении клинических рекомендаций, четкое взаимодействие всех служб города и области между собой под координацией главного внештатного пульмонолога министерства здравоохранения Амурской области могли бы решить обозначенные проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2023 год. / под ред. Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой, Е.К. Гинтера. М.: ИД «Медпрактика-М», 2025. 70 с. DOI: 10.61726/1981.2025.26.16.001
2. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)», 2021 год утверждения (Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Российское трансплантологическое общество, Ассоциация детских врачей Московской области). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_2

О.Б. Приходько, д-р мед. наук, **Е.Б. Романцова**, д-р мед. наук,
И.В. Кострова, канд. мед. наук

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ЗДОРОВЬЕ НОВОРОЖДЕННЫХ

Введение. Хроническая никотиновая интоксикация у женщин репродуктивного возраста продолжает оставаться одной из важных проблем здравоохранения во всем мире, решение которой имеет междисциплинарный характер. Актуальность данной темы состоит в распространенности курения, аллергических заболеваний, неблагоприятной экологической обстановкой, урбанизацией.

Длительность хронического обструктивного заболевания легких более 7 лет и обострение его во время беременности, а также наличие дыхательной недостаточности увеличивают частоту возникновения осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Беременность и роды усугубляют латентные нарушения иммунного и фибринолитического статуса, функцию дыхательной системы, провоцируют обострение бронхолегочных заболеваний. Существует риск возникновения гипоксических осложнений со стороны новорожденного и плода у женщин с различными формами гиперинфляции легких, бронхообструктивного синдрома в период гестации, включая здоровых лиц и беременных с экстрагенитальной патологией.

Курение относится к одной из причин, вызывающих задержку развития плода. Табачный дым и никотин приводят к изменениям в системе мать-плацента-плод, т.е. хронической плацентарной недостаточности. Исследования показали, что одним из факторов, формирующих неполноценное плацентарное ложе матки и усугубляющих развитие плацентарной недостаточности с ранних сроков гестации, является курение.

Плацентарная недостаточность, как результат табакокурения, развивается на фоне длительного нарушения плацентарной перфузии, приводящего к выраженным морфологическим изменениям в плаценте, следствием которых становится задержка развития плода. Курение во время беременности способствует биоактивации проканцерогенов в тканях плода и плаценты и увеличивает на 50-60% риск развития онкологических заболеваний у детей в ближайшие годы. Курение может изменять ход эмбриогенеза за счет гипо-

ксии, что приводит к нарушениям метаболизма, гибели нервных клеток, неправильному развитию мозговых сосудов и структур мозга.

Дети, родившиеся от курящих женщин, характеризуются замедлением не только физического, но и интеллектуального развития. В исследованиях разных авторов показано, что у них чаще обнаруживаются изменения в энцефалограммах, неврологические сдвиги, включая церебральные дисфункции. Курение повышает перинатальную смертность на 27%, причем установлена прямая зависимость данного показателя от количества выкуренных сигарет. Так, у беременных, выкуривавших в день меньше пачки сигарет, перинатальная смертность повышалась на 20%, а у выкуривавших больше пачки – на 35%.

Цель работы: изучить влияние курения на течение бронхиальной астмы (БА) и хронического бронхита (ХБ) у пациенток в динамике беременности, частоту развития у них гестационных осложнений, состояние плода и новорожденного.

Материал и методы исследования. Изучены клинико-функциональные особенности течения, исходы беременности, родов и состояние новорожденных у 56 беременных с БА (легкой и средней степени тяжести, неконтролируемое течение, с обострениями во время беременности), имеющих хроническую никотиновую интоксикацию и 86 больных хроническим бронхитом (необструктивным). Среди пациенток с ХБ I группы составили 50 беременных с никотиновой интоксикацией, II группу – 36 некурящих беременных. Следует отметить, что 53,8% беременных продолжали курить на протяжении всей беременности, 30,2% прекратили курение в первом триместре.

Результаты исследования. Структура выявленных заболеваний новорожденных от курящих матерей с бронхиальной астмой: церебральная ишемия – в 28 (50,0%) случаях, внутриутробное инфицирование (ВУИ) – у 22 (39,3%), нарушение периода адаптации – у 22 (39,3%), задержка внутриутробного развития плода – у 13 (23,2%), синдром дыхательных расстройств (СДР) – у 11 (21,4%), синдром двигательных нарушений – у 16 (28,6%).

В структуре заболеваний новорожденных от матерей с хроническим бронхитом отмечены: церебральная ишемия – у 52 (61,6%), из них в I группе – у 41 (78,9%), во II – у 11 (21,1%), внутриутробное инфицирование – у 44 (52,3%): в I группе – у 35 (79,5%), во II – у 9 (20,5%), нарушение периода адаптации – у 56 (65,1%), при этом в I группе – у 49 (87,5%), во II – у 7 (12,5%), задержка внутриутробного развития плода – у 23 (26,7%): в I груп-

пе – у 16 (69,6%), во II – у 7 (30,4%), синдром дыхательных расстройств – у 12 (14%); в I группе – у 10 (75%), во II – у 2 (25%), синдром двигательных нарушений – у 28 (32,6%); в I группе – у 19 (67,9%), во II – у 9 (32,1%).

Выводы. Высокая заболеваемость новорожденных на фоне курения и хронического бронхолегочного процесса у матерей диктует необходимость междисциплинарного подхода к проблеме курения у этой категории пациенток. Диагностика и лечение болезней органов дыхания у беременных требуют особого контроля врачей с акцентом на проведение профилактических мероприятий, что особенно актуально у курящих пациенток, в том числе, с проведением мероприятий, способствующих отказу от курения.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Гориков И.Н. Состояние здоровья новорожденных, рожденных от матерей с обострением хронического необструктивного и обструктивного бронхита в период беременности / И.Н. Гориков, Л.Г. Нахамчен, В.И. Резник // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2009. № 14(14). С. 35-38.
3. 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.
4. Особенности состояния плода и здоровья новорожденных, родившихся от матерей с бронхиальной астмой и дефицитом витамина D / Т.А. Лучникова, О. Б. Приходько, Е. Б. Романцова // Дальневосточный медицинский журнал. 2018. №4. С. 25-27.
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. Бронхообструктивный синдром и его связь с курением у беременных: опыт пульмонологического отделения ГБУЗ ККБ № 2 / Н.Г. Мирцхулава, К.Л. Военбранд // Вестник МУЗ ГБ № 2. 2013. № 5(29). С. 20-35.
7. Отсутствие контроля бронхиальной астмы во время беременности как предиктор перинатальных осложнений / О.Б. Приходько, А.Ф. Бабцева,

Е.Б. Романцова и др. // Аллергология и иммунология. 2013. Т. 14, №3. С. 188-189.

8. Приходько, О. Б. Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы в различные периоды беременности / О.Б. Приходько, Ю.С. Ландышев, Е.Б. Романцова // Пульмонология. 2005. №1. С. 73-76.

9. Хроническая никотиновая интоксикация у больных бронхиальной астмой во время беременности / О.Б. Приходько, А.С. Зенкина, А.Ф. Бабцева и др. // Амурский медицинский журнал. 2016. № 1(13). С. 49-51.

В.П. Колосов, д-р мед. наук, акад. РАН, **Л.Г. Манаков**, д-р мед. наук,

Е.В. Полянская, канд. экон. наук,

Ю.М. Перельман, д-р мед. наук, член-корр. РАН

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

ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА РЕГИОНАЛЬНЫЕ ИНДИКАТОРЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

Введение

В 2020 г. мировое сообщество столкнулось с глобальной проблемой – новой инфекцией, которой Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила официальное название - COVID-19 («Coronavirus disease 2019») и объявила ее 11 марта 2020 г. пандемией – признание того, что болезнь уже распространилась глобально и охватила все континенты. По мнению ВОЗ, она является серьезной проблемой для общественного здравоохранения, имеющей международное значение [1, 2]. Пандемия вирусной инфекции затронула все сферы общественной жизни большинства государств, воздействуя по трем основным направлениям: непосредственно на здоровье, на систему здравоохранения и системные социально-экономические процессы [3, 4]. В этой связи, представляется целесообразным провести анализ динамики основных показателей, отражающих основные индикаторы общественного здоровья на территории Дальневосточного региона России в до пандемический, пандемический и пост-пандемический периоды, что и является **целью** данного исследования.

Материал и методы. Для реализации поставленных задач и организации исследования проведен комплекс аналитических, эпидемиологических и статистических исследований. Использованы методы: эпидемиологического анализа и мониторинга; информационно-аналитические; структурного и сравнительного анализа, методы анализа динамических рядов. Эпидемиологическая и статистическая оценка заболеваемости населения проведена на основе МКБ-10 по данным государственного статистического мониторинга заболеваемости населения Российской Федерации за 2000-2023 годы. Для этого были использованы базы данных Минздрава РФ, ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ [5, 6].

Для анализа и обработки статистической информации использованы современные информационные системы и компьютерные программы (MS Excel-2016) и технологии. Определение достоверности различий средних и относительных величин, статистических индикаторов проводилось по критерию достоверности Стьюдента t , при этом различия показателей считались достоверными при $t > 2$, что соответствует вероятности безошибочного прогноза 95,0% и более ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. Особенностью пандемии корона-вирусной инфекции является ее чрезвычайно высокая степень вирулентности, приводящей к высокому уровню летальности. При этом ее показатели характеризовались значительной вариабельностью среди субъектов Дальневосточного федерального округа (ДФО) от минимальных – 0,66% и 0,95% в Чукотском автономном округе и республике Саха (Якутия), до максимальных значений (2,63% и 3,65%, соответственно) в Приморском крае и Еврейской автономной области (среднегодовые значения показателей за весь период пандемии). Максимальный и минимальный уровни показателей летальности на территории ДФО различаются в 5,5 раза.

Анализ показателей летальности при COVID-19 свидетельствует, что в большинстве субъектов Дальневосточного федерального округа ее уровень, достигнув наиболее высоких значений, в процессе пандемии снижался (рис. 1). При этом среди субъектов ДФО были зафиксированы, как случаи чрезвычайно высокого уровня летальности (8,25% – Еврейская автономная область, 2021 год), так и низкого уровня летальности (0,12% – Чукотский автономный округ, 2022 год), значения которых различаются в 68,7 раза. В среднем уровне летальности при COVID-19 на территории региона (1,57%) несколько ниже федеральных значений (1,90%), но без статистически значимых различий ($p > 0,05$).

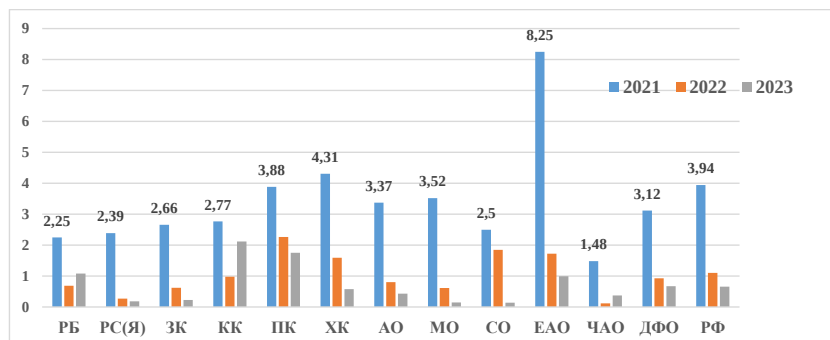


Рис. 1 – Динамика показателей летальности при COVID-19 в период пандемии (%). (условные сокращения: РБ – республика Бурятия; РС(Я) – республика Саха (Якутия); ЗК – Забайкальский край; КК – Камчатский край; ПК – Приморский край; ХК – Хабаровский край; АО – Амурская область; МО – Магаданская область; СО – Сахалинская область; ЕАО – Еврейская автономная область; ЧАО – Чукотский автономный округ; ДФО – Дальневосточный федеральный округ; РФ – Российская Федерация)

Другой особенностью корона-вирусной инфекции является то, что она является наиболее опасной для лиц пожилого возраста: 83,3% умерших от COVID-19 были в возрасте старше 60 лет, 15,2% – в трудоспособном возрасте и только 0,04% – в возрасте от 0 до 15 лет. Если среди общего количества умерших в возрасте до 1 года удельный вес COVID-19, как причины смерти, составляет 0,24%, то в возрасте старше 60 лет – 45,6%. Сравнительный анализ показывает, что если наиболее высокий удельный вес болезней органов дыхания, как причины смерти, наблюдается в возрастной группе 1-4 года (7,04%), то корона-вирусной инфекции – в возрастной группе 70-74 года (9,28%). В среднем доля БОД среди причин смерти населения составляет 4,51%, а доля COVID-19 – 6,76% (рис. 2).

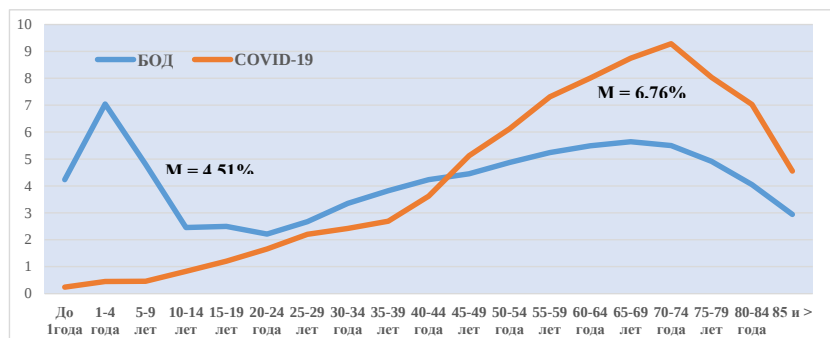


Рис. 2 – Удельный вес болезней органов дыхания и COVID-19 в структуре причин смертности в различных возрастных группах населения РФ (2020 г., %)

Данная эпидемиологическая ситуация не может не оказывать влияние на весь «спектр» нозологических форм патологии. В 2020 году мы стали свидетелями беспрецедентной динамики снижения регистрируемой заболеваемости по всем классам МКБ-10 (не означающего истинного снижения заболеваемости), за исключением класса X «Болезни органов дыхания». Отрицательная динамика роста регистрируемой заболеваемости населения имеет негативные последствия: вызвать всплеск развития и прогрессирования хронических заболеваний и в последующем рост смертности от них [7, 8]. Уже на следующем этапе пандемии данные положения нашли свое подтверждение. Результаты статистического анализа показывают, что пандемия COVID-19 только в течение 2020 года оказала существенное влияние на уровень и структуру смертности населения. И это влияние нашло отражение, хотя и в разной степени, по всему спектру причин смерти. При этом, что парадоксально, на территории региона в годы пандемии произошло снижение среднегодового уровня смертности населения по причине новообразований (класс II) на 2,05%, хотя на протяжении последних двух десятилетий среднегодовые темпы динамики показателя демонстрировали свой положительный тренд, составляющие 1,02% (табл. 1).

Таблица 1

*Сравнительная динамика показателей смертности населения в до пандемический (2000-2019 гг.) и пандемический период (2021-2023 гг.) по основным классам причин смерти на территории ДФО и РФ
(среднегодовые темпы прироста (+) или снижения (-) показателей, проценты)*

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

На этом фоне в 2020 году зарегистрировано значительное увеличение смертности населения по причине болезней системы кровообращения (класс IX), уровень которой на территории ДФО увеличился на 8,62%, при том, что за многолетний предшествующий период (2000-2019 гг.) наблюдалась устойчивая тенденция снижения смертности населения от данной при-

чины, как на территории региона, так и РФ в целом при среднегодовых темпах снижения показателей, соответственно (-1,12%) и (-2,28%). Аналогичный темп прироста показателей смертности населения, как одна из основных причин смерти, демонстрирует и динамика болезней органов пищеварения (класс XI).

Однако беспрецедентной является динамика смертности населения по причине болезней органов дыхания (класс X), уровень которой на территории РФ увеличился на 48,7%, так же, как и на территории ДФО, при среднегодовом темпе прироста показателей за годы пандемии – 12,2% и 10,1% соответственно. При том, что в предыдущие годы (2000-2019) наблюдалась уже достаточно устойчивая тенденция снижения уровней смертности при среднегодовом темпе (-2,55%), в том числе и на территории ДФО (-0,44%). В этих условиях общий показатель смертности населения на территории ДФО среди мужчин увеличился в 2021 году по сравнению с 2019 годом на 16,6%, а среди женщин – на 22,4% (стандартизованные показатели) на фоне положительных трендов данного показателя, особенно за период 2005-2019 годы, а уровень средней продолжительности жизни, соответственно, уменьшился (рис. 3).

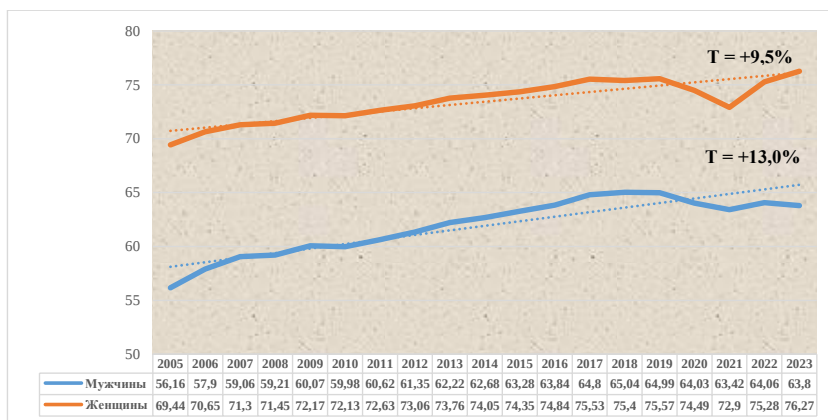


Рисунок 3. Динамика средней продолжительности жизни мужчин и женщин Дальневосточного федерального округа

При этом роль корона-вирусной инфекции в формировании смертности населения на территории региона в период ее пандемии достаточно велика, «вклад» которой более чем в 2 раза превысил соответствующие значения интенсивных показателей смертности по причине болезней органов ды-

хания и болезней органов пищеварения, на 41,2% выше показателей смертности от внешних причин смерти и на 15,3% – интенсивных показателей смертности по причине новообразований. В целом доля корона-вирусной инфекции COVID-19 в структуре причин смерти населения ДФО в 2021 году составила 14,6% (в РФ – 19,0%) при вариациях доли в его субъектах от 7,0% на территории Чукотского автономного округа до 20,9% в республике Саха (Якутия), то есть в 3 раза.

Заключение. Таким образом, пандемия респираторной вирусной инфекции COVID-19 существенно изменила динамику регистрируемой заболеваемости, особенно взрослого населения, которая в первый год эпидемиологического процесса резко снизилась по всем классам МКБ-10. На этом фоне в 2020 году зарегистрировано значительное увеличение смертности населения по причине болезней системы кровообращения и болезней органов пищеварения. Однако беспрецедентной являлась динамика смертности населения по причине болезней органов дыхания, уровень которой на территории РФ, так же, как и на территории ДФО, увеличился за годы пандемии на 48,7%. При этом вклад корона-вирусной инфекции в уровень смертности населения на территории региона в период ее пандемии достаточно велик, который более, чем в 2 раза превысил соответствующие значения интенсивных показателей смертности по причине болезней органов дыхания и болезней органов пищеварения.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. COVID-19: только научные факты / К.В. Жмеренецкий и др. // Дальневосточный медицинский журнал. 2020. №1. С. 5-22.
3. Влияние коронавируса COVID-19 на ситуацию в Российском здравоохранении / В.И. Стародубов и др. // Менеджер здравоохранения. 2020. №4. С. 58-71.
4. Минакир П.А. Экономика пандемии: российский путь // Пространственная экономика. 2020. Т. 16, №2. С. 7-18.
5. Заболеваемость населения России в 2000-2023 гг. / ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ. М., 2001-2024. Режим доступа: <http://www.mednet.ru>
6. Естественное движение населения Российской Федерации за 2000-2023 гг. // Статистический бюллетень Федеральной службы государственной

статистики. 2001-2024 (Электронный ресурс): Режим доступа: <http://www.gks.ru/>, свободный.

7. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В., Перельман Ю.М. Динамика заболеваемости населения болезнями органов дыхания в пандемический по COVID-19 период на территории Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 81. С. 8-19.

8. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В., Перельман Ю.М. Влияние пандемии COVID-19 на динамику смертности населения на территории Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 82. С. 8-21

Ю.А. Натыкан¹, О.П. Курганова², канд. мед. наук,

О.Е. Троценко³, д-р мед. наук

¹ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области»,

²Управление Роспотребнадзора по Амурской области, г. Благовещенск

³ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, г. Хабаровск

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ НА ТЕРРИТОРИИ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

Введение. Внебольничная пневмония (ВП) является одной из частых патологий с высоким уровнем заболеваемости и смертности среди взрослого и детского населения, как в России, так и за рубежом, и имеет наибольшее медико-социальное и экономическое значение в группе респираторных инфекций, что относит ее к актуальным проблемам современной медицины, несмотря на доступность современных антибактериальных, противовирусных препаратов и эффективных вакцин [1].

Согласно данным официальной статистики, в Российской Федерации ежегодно регистрируется порядка 400-600 тыс. случаев ВП [2]. Однако, по мнению эпидемиологов, эти цифры не отражают истинной заболеваемости в России. Согласно расчетам, общее число больных ВП ежегодно достигает

более 1,5 млн. человек [2]. Амурская область занимает одно из лидирующих мест среди регионов с высоким уровнем заболеваемости ВП, превышающим общероссийские показатели [3] и демонстрирующим заметную тенденцию к нарастанию.

Цель работы – провести анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости ВП на территории Амурской области по данным многолетнего наблюдения (2011-2024 гг.) и дать оценку развития эпидемического процесса ВП в различные временные промежутки.

Материалы и методы исследования. Ретроспективный анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости ВП проведён по данным государственных статистических форм № 1 и № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2011-2024 гг., формы 058/у «Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививку», Государственных докладов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за 2011-2023 гг. Заболеваемость ВП сравнивалась в течение двух многолетних периодов: 1-й период - задолго до пандемии COVID-19 (с 2011 по 2016 гг.), 2-й период – незадолго до и после пандемии COVID-19 (с 2017 по 2024 гг. без учета 2020 и 2021 гг.).

Для статистической обработки полученных сведений применены пакеты прикладных программ Excel с применением параметрических методов вариационной статистики.

Результаты исследования. По результатам анализа многолетней динамики (с 2011 по 2024 гг., из анализа исключена оценка периода пандемии COVID-19 в 2020 и 2021 гг.) заболеваемость ВП на территории Амурской области расценена, как стабильно высокая, с превышением уровня заболеваемости по России за анализируемый многолетний период в среднем на 43% (рис. 1). При оценке заболеваемости ВП в течение двух многолетних периодов установлено, что в первом периоде наблюдения, на фоне неравномерности показателей заболеваемости ВП с различной скоростью изменения при выравнивании показателей динамического ряда на протяжении 6 лет, отмечена выраженная положительная динамика в эпидемическом процессе ВП в Амурской области со средним ежегодным темпом снижения 10,8%. В то же время в России наблюдалась умеренная тенденция к росту заболеваемости ВП с ежегодным средним темпом прироста 3,6%.

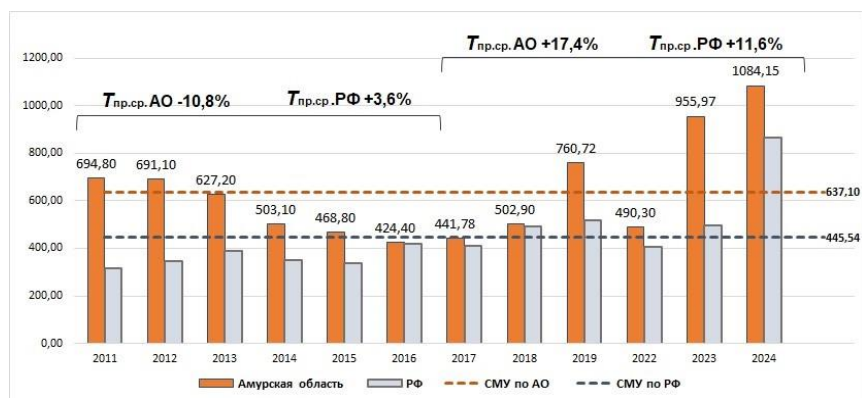


Рис. 1 – Многолетняя динамика заболеваемости ВП в Амурской области и Российской Федерации 2011-2024 гг. с исключением 2020-2021 гг. (на 100 тысяч населения).

В указанный отрезок времени в Амурской области наблюдалось два эпизода статистически значимого снижения уровня заболеваемости – в 2014 и 2016 годах (с вероятностью 95%). Так, в 2014 году показатель заболеваемости ВП снизился по отношению к 2013 году на 19,8% и составил 503,10 на 100 тыс. населения. Наряду с этим, по отношению к общероссийскому показателю (349,50) заболеваемость сохранялась на высоком уровне с разницей показателей 43,9%. В 2016 году в Амурской области отмечено снижение заболеваемости на 9,5%, показатель составил 424,40 на 100 тыс. населения и впервые за многолетний период практически приблизился к показателю заболеваемости в целом по РФ (418,02). При этом, средний многолетний показатель (СМП) (590,51) сохранялся на высоком уровне и на 55,7% превышал СМП по РФ (379,27).

Во 2-м периоде произошла смена выраженной тенденции снижения на выраженную тенденцию роста заболеваемости в среднем на 17,4%, что указывает на неблагоприятный прогноз развития ситуации. В целом по РФ при количественной оценке тенденции в 2-м периоде также наблюдалась смена тренда, но с умеренной тенденции (+3,6%) роста на выраженную со средним темпом прироста 11,6%. Таким образом, анализ заболеваемости ВП в Амурской области выявил тревожную тенденцию: после периода снижения заболеваемости прослеживается выраженный рост, опережающий общероссийские показатели.

При расчёте достоверной разности (t) показателей во втором периоде в Амурском регионе наблюдалось 3 статистически значимых эпизода роста

заболеваемости ВП в 2019 (+10,3%), 2023 (+17,0%) и 2024 (+3,9%) годах. В 2019 году был зарегистрирован первый максимально высокий уровень заболеваемости (760,72), когда показатель вырос на 51,3% и превысил общероссийский (518,90) на 46,6%.

В 2023 году, если не учитывать данные 2020 и 2021 гг., показатель заболеваемости ВП стал исторически рекордным - 955,97 на 100 тыс. населения, что выше показателя 2022 года (490,30) на 95%, выше СМП (560,51) на 70,6% и выше общероссийского показателя (407,29) на 92%. По итогу 2023 года Амурская область заняла 3 ранговое место среди субъектов с наиболее высокими показателями заболеваемости ВП. В 2024 году рост заболеваемости продолжился с темпом прироста 13,4%, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 1084,10, что превысило СМП (586,63) на 84,8% и показатель по РФ (972,74) на 11,5%. Такое развитие эпидемиологической ситуации было связано с активным вовлечением в эпидемический процесс заболеваемости ВП детского населения, когда их доля в структуре заболеваемости достигла 39,9±0,54%. Выявленная диссоциация в динамике заболеваемости ВП между Амурской областью и общероссийской тенденцией указывает на необходимость углубленного анализа факторов, определяющих эпидемиологическую ситуацию в регионе.

В возрастной структуре, как и в целом по РФ, основной удельный вес ВП приходится на взрослых, годовые колебания доли взрослого населения Амурской области в структуре заболеваемости составили от 64,1±0,56% в 2023 г. до 78,2±0,67% в 2015 году (рис. 2).



Рис. 2 – Возрастная структура заболеваемости ВП в Амурской области и Российской Федерации 2011-2024 гг. с исключением 2020-2021 гг. (%).

При этом в последние годы детское население Амурской области (от 0 до 17 лет) вызывает особую настороженность в связи с увеличением их доли в структуре заболеваемости. Если в 1-м периоде их доля в среднем составляла $24,6 \pm 0,24\%$, то во 2-м средний удельный вес достиг $31,8 \pm 0,26\%$. Заболеваемость ВП детей остается значительной, а в некоторые годы даже существенно превышает средние показатели совокупного населения области и заболеваемость среди взрослого населения (рис. 3).

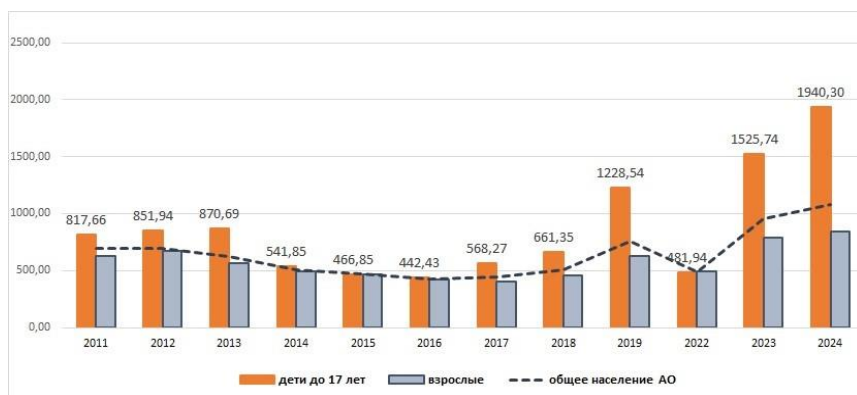


Рис. 3 – Многолетняя динамика заболеваемости детского и взрослого населения в Амурской области в 2011-2024 гг. с исключением 2020-2021 гг. (на 100 тыс. населения).

При расчете показателей тенденции роста заболеваемости ВП установлено, что среди детей ежегодный средний темп прироста составляет 5,94%, среди взрослого населения за тот же анализируемый период 1,36%. Полученные данные свидетельствуют, что заболеваемость ВП среди детей протекает с выраженной тенденцией динамики к увеличению уровней заболеваемости, при этом, среди взрослого населения наблюдается умеренная динамика роста.

Максимально высокие показатели заболеваемости среди детей были зарегистрированы в 2019 г. (1228,54) и 2023 г. (1525,74), когда уровень превысил заболеваемость детей в целом по РФ на 55,8% и 88,8% соответственно. В 2024 г. заболеваемость ВП детского населения выросла на 27,3% и достигла рекордного уровня (1940,30), СМП (763,96) был превышен на 154% (в 2,5 раза), общероссийский показатель (1780,97) на 9%.

В отличие от заболеваемости ВП детей динамика заболеваемости ВП взрослого населения области практически идентична таковой, наблюдаемой в целом по области и в РФ (рис. 4).

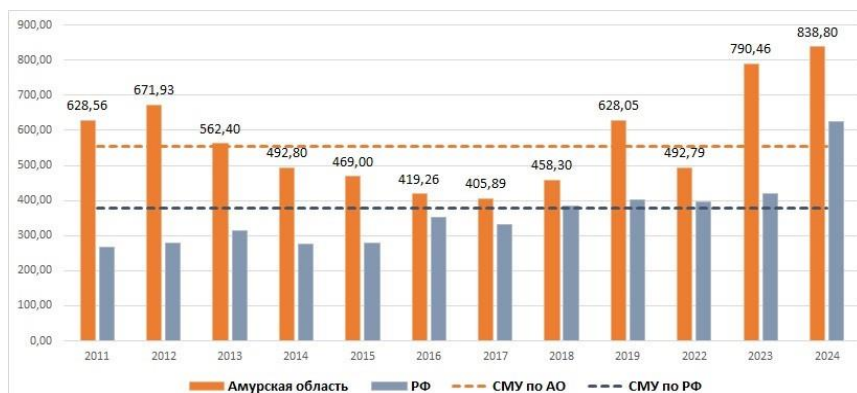


Рис. 4 – Многолетняя динамика заболеваемости взрослого населения в Амурской области и в России в 2011-2024 гг. с исключением 2020-2021 гг. (на 100 тыс. населения).

Однако если ежегодные показатели заболеваемости ВП взрослых не превышали среднеобластной уровень, то в сравнении с общероссийскими показателями уровень заболеваемости взрослых в регионе превышен в среднем на 46,9%, максимально в 2011, 2012 и 2023 гг. (на 135,7%, 141,4% и 88,8% соответственно). В 2024 году показатель заболеваемости взрослого населения вырос на 6,11% в сравнении с 2023 годом, СМП превышен на 55,6%.

Заключение

Таким образом, анализ динамики заболеваемости ВП позволил выявить значительные различия в тенденциях, как между двумя периодами наблюдения (2011-2016 гг. и 2017-2024 гг.), так и между Амурской областью и Российской Федерацией в целом. В то время как в период 2011-2016 гг. в Амурской области наблюдалась относительная стабилизация заболеваемости ВП, в период 2017-2024 гг. ситуация кардинально изменилась, демонстрируя особенно выраженный рост заболеваемости в постпандемийный период с 2023 по 2024 гг.

Выявлена отчетливая тенденция к росту заболеваемости внебольничной пневмонией среди детского населения, существенно превышающая

аналогичный показатель во взрослой популяции. Особенно настораживает значительный ежегодный прирост заболеваемости ВП среди детей (5,94%), указывающий на необходимость выявления и пристального изучения факторов, способствующих ее распространению с последующей разработкой персонализированных стратегий профилактики, учитывающих особенности детской популяции.

Динамика заболеваемости внебольничной пневмонией взрослого населения в целом повторяет направленность общеобластных и общероссийских показателей, но сам уровень заболеваемости значительно превышает общероссийский, что вызывает серьезные опасения. Критическим моментом является стабильное превышение регионального уровня заболеваемости ВП взрослых над общероссийским, достигающее в среднем 46,9% и демонстрирующее резкие скачки в отдельные годы. Контраст с общероссийской тенденцией требует пристального внимания к ситуации по заболеваемости ВП в Амурской области. Необходимо дальнейшее углубленное изучение факторов, обусловивших столь резкое изменение динамики заболеваемости в регионе, чтобы разработать и внедрить эффективные профилактические мероприятия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брико Н.И., Коршунов В.А., Ломоносов К.С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы // Вестник РАМН. 2021. Том №1. С. 28-42. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pnevmonokokkovaya-infektsiya-v-rossiyskoy-federatsii-sostoyanie-problemy>.
2. Яковенко О.Н., Кравченко Н.А. Особенности эпидемиологии внебольничных пневмоний // Сибирский медицинский журнал. 2014. №2. С.8-11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-epidemiologii-vnebolnichnyh-pnevmoniy>.
3. Государственные доклады Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за 2011-2023 гг.

О.Е. Троценко¹, д-р мед. наук, **А.П. Бондаренко¹**, канд. мед. наук,

А.Г. Ковальский², канд. мед. наук, **С.А. Доброва²**,

В.И. Резник^{1,3}, канд. мед. наук, **О.Н. Огиенко¹**, **А.О. Голубева¹**

¹ «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора,
г. Хабаровск;

² «Хабаровская противочумная станция» Роспотребнадзора, г. Хабаровск;

³ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае» Роспотребнадзора,
г. Хабаровск

ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АУТОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА ПРИ ФАТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯХ В ХАБАРОВСКЕ

Введение. Внебольничная пневмония является одной из основных причин смертности в структуре летальных исходов от инфекционных заболеваний. В мире на долю внебольничных пневмоний (ВП) ежегодно приходится более 138 миллионов случаев данного заболевания и почти 1 миллион летальных исходов [2, 6]. Основными возбудителями ВП являются бактерии и вирусы, причем ряд исследователей отметили, что вирусы могут вызывать до 80% всех случаев ВП у детей дошкольного возраста [2, 8].

Пандемия COVID-19 внесла свои коррективы в этиологическую картину внебольничных пневмоний, в структуре которой в последние годы возросла доля вирусных пневмоний [2, 5, 7]. Несмотря на то, что рядом авторов отмечены определенные клинико-лабораторные отличия вирусных ВП [5], чрезвычайно важной проблемой здравоохранения остается дифференциальная диагностика вирусных и бактериальных ВП, которая затруднена в связи со сложностью получения материала из нижних дыхательных путей и трудностями в оценке патогенетической значимости выделенных возбудителей [2]. Неправильно установленный этиологический диагноз связан с высоким риском осложнений при ВП, вплоть до летальных исходов [9]. Выявление возбудителей в посмертном (аутопсийном) материале, а именно в пораженной ткани легкого, наряду с патоморфологическими признаками, может дать более точную этиологическую причину смертельного исхода при ВП [1, 3, 4].

Цель работы: анализ видового разнообразия вирусных патогенов, ДНК/РНК которых выделены из аутопсийного материала у больных с летальным исходом ВП, в сравнении с результатами вирусологического исследования респираторных образцов у лиц с благоприятным исходом ВП.

Материалы и методы исследования. Предметом анализа послужили протоколы вирусологического исследования аутопсийного материала (ткань лёгкого) от 94 человек, умерших от ВП в г. Хабаровске в 2023 г. Исследование осуществлялось методом ПЦР на базе Хабаровской противочумной станции Роспотребнадзора, в которую материал поступал из патологоанатомических отделений медицинских учреждений. Группу сравнения составили данные вирусологического обследования пациентов с клиникой ВП с благоприятным исходом болезни. При этом респираторные мазки были также исследованы методом ПЦР в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае» Роспотребнадзора. Выделено 1136 ДНК и РНК вирусных патогенов. Проведен поиск ДНК/РНК 11 респираторных возбудителей: вируса SARS-CoV-2, вируса гриппа A/H1N1, вируса гриппа A/H3N2, вируса гриппа B, сезонных коронавирусов, аденовируса (hAdv), бокавируса (hBov), респираторно-синцитиального вируса (hRSv), риновирусов (hRv), вируса парагриппа 3 типа (hPiv3), метапневмовируса.

Помимо поиска респираторных вирусов, аутопсийный материал был протестирован методом ПЦР на сопутствующие вирусы, вызывающие оппортунистические заболевания: вирус герпеса 6 типа (HHV6), цитомегаловирус (CMV), вирусы простого герпеса 1, 2 типов (HSV 1,2), вирус Эпштейн Барра (EBV).

Результаты исследования. При исследовании 94 аутопсийных проб лабораторное подтверждение при поиске 11 респираторных возбудителей составило $43,62 \pm 5,11\%$ (41 из 94 проб). Наибольший процент обнаружения пришелся на РНК вируса SARS-CoV-2 – $15,96 \pm 3,78\%$ (в 15 из 94 проб) и РНК вируса гриппа А, А/Н1N1 – $10,64 \pm 3,18\%$ (у 10 из 94 умерших). Следует отметить, что одну треть вирусов гриппа А/Н1N1 составил пандемический вариант А/Н1N1sw2009 ($5,32 \pm 2,31\%$). Далее в убывающем порядке по частоте выделения патогенов следуют РНК вируса парагриппа третьего типа (hPiv3) – $6,38 \pm 2,52\%$ (6 из 94 проб).

РНК сезонных коронавирусов обнаружены в $5,32 \pm 2,31\%$ случаев (в 5 из 94 проб), РНК респираторно-синцитиального вируса (hRSv) – $4,25 \pm 2,08\%$ (4 из 94), ДНК аденовируса (hAdv) и РНК риновируса (hRv) – соответственно по $2,13 \pm 1,49\%$ (по 2 из 94); РНК вируса гриппа А/Н3N2, вируса гриппа В и ДНК бокавируса (hBov) – по $1,06 \pm 1,06\%$ (по 1 из 94). РНК метапневмовируса в исследуемом материале не выявлена.

Помимо перечисленных респираторных вирусов в аутопсийном материале выявлены: ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) – в $2,13 \pm 1,49\%$, ДНК

цитомегаловируса (CMV) – $1,06 \pm 1,06\%$, ДНК вируса Эпштейн Барра (EBV) – $2,13 \pm 1,49\%$, ДНК вирусов простого герпеса 1,2 типов (HSV 1,2) – в $2,13 \pm 1,49\%$ случаев.

Вирусная моноинфекция установлена в аутопсийном материале 34 из 94 человек ($36,2 \pm 4,96\%$). В качестве единственного этиологического фактора, обнаруженного в посмертном материале 94 пациентов, чаще всего выступал вирус SARS-CoV-2 (в 12 из 15 случаев инфицирования, т.е. в 80% случаев), определяя $12,77 \pm 3,44\%$ случаев смертельных исходов. Затем следовал вирус гриппа A/H1N1 (в 8 из 10 случаев инфицирования, так же в 80% случаев), определяя $8,51 \pm 2,88\%$ случаев заболеваний. Несколько реже выявлялись как моноинфекция вирусы парагриппа 3 типа, респираторно-синцитиальные вирусы и сезонные коронавирусы (по 3 случая для каждого патогена, или по $3,19 \pm 1,81\%$). Вирусы гриппа A/H3N2, гриппа В, аденовирусы, риновирусы и бокавирусы выделялись редко, но всегда в виде моноинфекции.

Ассоциации из двух вирусов обнаружены в аутопсийном материале четырёх человек (в двух случаях – SARS-CoV-2 + A/H1N1sw2009, в одном случае SARS-CoV-2 + hPiv3 и в одном случае – сезонный коронавирус + hRCv). Сочетание трёх вирусов установлено в посмертном материале в одном случае ($1,06\%$ – сезонные коронавирусы + hRv + hPiv3); четырёх вирусов – в одном случае (hAdv + HHV6 + EBV + HCV 1,2), сочетание пяти вирусов – в одном случае (hPiv3+HHV6 + EBV + HCV 1,2 + CMV). Вирусы, вызывающие оппортунистические инфекции, выявлены в аутопсийном материале только в ассоциациях из трёх и четырёх возбудителей.

Проведено сравнение структуры респираторных вирусов, обнаруженных в аутопсийном материале, и вирусов, выделенных из клинических респираторных образцов пациентов с ВП благоприятного течения болезни. У лиц с летальным исходом заболевания лидировали вирус SARS-CoV-2 ($31,92 \pm 6,80\%$) и вирус гриппа A/H1N1 ($21,28 \pm 5,97\%$). На третьем месте по значимости оказались вирусы парагриппа 3 типа ($12,77 \pm 4,87\%$), сезонные коронавирусы ($10,63 \pm 4,50\%$) и респираторно-синцитиальные вирусы ($8,51 \pm 4,11\%$). Доля вирусов гриппа A/H3N2, гриппа В и бокавирусов оказалась весьма незначительной – по $2,12 \pm 2,12\%$ для каждого из вирусов.

Этиологическая структура респираторных вирусов, выявленных у больных с благоприятным исходом заболевания, представлена несколько по-иному. Ведущим респираторным вирусным патогеном в данной группе

больных явился риновирус ($25,62 \pm 1,30\%$). Второстепенная роль в этиологии принадлежит аденовирусам, респираторно-синцитиальному вирусу, вирусам парагриппа 3 типа ($13,03 \pm 1,00\%$; $12,41 \pm 0,98\%$; $11,09 \pm 0,93\%$ соответственно). Третье место занимают метапневмовирусы, бокавирусы, вирусы SARS-CoV-2, сезонные коронавирусы и вирус гриппа В ($7,22 \pm 0,77\%$; $7,57 \pm 0,78\%$; $6,60 \pm 0,74\%$; $6,43 \pm 0,73\%$; $5,19 \pm 0,66\%$ соответственно). Незначительную долю в спектре респираторных вирусов, выделенных у больных в сезон 2023 г., занимают вирусы гриппа А/Н3N2 и А/Н1N1 ($3,79 \pm 0,57\%$ и $1,05 \pm 0,30\%$ соответственно).

Выводы. Таким образом, в структуре респираторных вирусов, выявленных в аутопсийных образцах, статистически значимо чаще, чем в клинических материале, обнаружены вирусы SARS-CoV-2 и вирусы гриппа А/Н1N1. И, напротив, в спектре вирусов, обнаруженных в клиническом материале, статистически значимо чаще выявлены риновирусы, аденовирусы и респираторно-синцитиальные вирусы. Бокавирусы, вирусы гриппа А/Н3N2 и метапневмовирусы также существенно чаще выявлялись в клиническом материале, что может косвенно свидетельствовать о невысоком патогенном потенциале этих возбудителей, инфицирование которыми редко сопровождается неблагоприятным исходом заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко А.П., Троценко О.Е., Огиенко О.Н., Голубева А.О., Пшеничная Н.Ю., Запругалова Л.А. и др. Динамическое наблюдение за возбудителями пневмонии с летальным исходом болезни при COVID-19 в период пандемии и в постпандемийный период // Инфекционные болезни. 2024. № 22 (2). С. 52-65. DOI: 10.20953/1729-9225-2024-2-52-65.
2. Козырев Е.А., Григорьев С.Г., Бабаченко И.В., Орлов А.В., Мартенс Э.А., Никитина Е.В. и др. Дифференциальная диагностика вирусной и бактериальной внебольничной пневмонии у детей с использованием логистической регрессионной модели // Журнал инфектологии. 2023. №15(1). С. 25-35. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-1-25-35.
3. Максимова Е.А., Козлов А.В., Лямин А.В., Жестков А.В., Гусякова О.А., Золотов М.О. Микрофлора мокроты и аутопсийного материала пациентов с COVID-19 // Клиническая лабораторная диагностика. 2022. № 67 (6). С. 380-384. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-380-384>.
4. МУ 3.1.2/4.2.3973-23. 3.1.2. Инфекции дыхательных путей. 4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Эпиде-

миологический надзор за внебольничными пневмониями: Методические указания (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 28.12.2023).

5. Орлова Е.Д., Бабаченко И.В., Тянь Н.С., Козырев Е.А., Алексеева А.А. Клинико-лабораторные особенности вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей // Журнал инфектологии. 2023. № 15 (2). С. 84-92. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-2-84-92.

6. Mardian Y., Menur Naysilla A., Lokida D. et al. Approach to identifying causative pathogens of community-acquired pneumonia in children using culture, molecular and serology tests // Front. Pediatr. 2021. Vol. 28 (9). P. 629318.

7. Nascimento-Carvalho C.M. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management // Journal de Pediatria. 2020. Vol. 96 (1). P. 29-38.

8. Rueda Z.V., Aquilar Y., Maya M.A. et al. Etiology and challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents // BMC Pediatr. 2022. Vol. 22 (1). P. 169.

9. Thomas J., Pociute A., Kevalas R. et al. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review // Ital. J. Pediatr. 2020. Vol. 46 (1). P. 4.

К.И. Аксёнова¹, канд. мед. наук, **Г.Г. Савицкий²**, д-р мед. наук,

Р.В. Безносик²

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», г. Москва; Филиал № 12

²ФКУ «1586 ВКГ» Министерства Обороны России, г. Пушкино²

ЗНАЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛИНОВЫХ ПРОБ В ВЫЯВЛЕНИИ ЛИЦ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА СРЕДИ СОТРУДНИКОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Введение. В последние годы в нашей стране отмечается улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулёзу. На данный момент показатели заболеваемости и смертности от этого заболевания населения страны достигли своего исторического минимума. Основные проблемы современной

ситуации по туберкулёзу – это увеличение числа больных с ВИЧ-инфекцией и рост лекарственно-устойчивых форм туберкулёза. Проблема раннего выявления и профилактики туберкулёза у сотрудников противотуберкулёзных учреждений имеет огромное значение, особенно в связи с ростом туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Целью работы было выявить лиц с высоким риском развития туберкулёза среди сотрудников, работающих в условиях контакта с больными туберкулёзом.

Материал и методы исследования: были обследованы 216 сотрудников военного туберкулёзного госпиталя в возрасте от 25 до 60 лет. При этом мужчин было 47 чел. (22%), женщин – 169 чел. (78%). Всем сотрудникам был выполнен внутрикожный тест с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР); у 102 человек также ставилась внутрикожная проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л. В этом случае пробы ставились одновременно, на разных руках, медицинской сестрой приемного отделения, имеющей документ-допуск к проведению туберкулиновых проб. Все сотрудники прошли ежегодное флюорографическое обследование, патологии в легких выявлено не было.

Результаты внутрикожных тестов были следующими: из 216 человек обследованных положительный результат с АТР имели 36 чел. (16,7%), из них у половины (18 чел.) проба имела гиперергический характер, что составило 8,3%. Следовательно, на кожный тест с АТР отрицательный результат был у 180 сотрудников (83,3%). На внутрикожную пробу Манту отрицательный результат был у 22 из 102 чел. (21,6%), сомнительный - у 8 чел. (7,8%), положительный - у 58 чел. (64,8%) и гиперергический – у 6 человек (5,8%).

Гиперергическая реакция Манту с 2 ТЕ ППД-Л не сопровождалась гиперергической реакцией на кожный тест с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным. Совпадение отрицательных результатов пробы с АТР и пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л наблюдалось у 14,8% сотрудников; положительных – у 10,2%. Средний диаметр инфильтрата пробы Манту был $9,85 \pm 3,1$ мм, кожного теста с АТР - $12,6 \pm 4,1$ мм.

Все сотрудники с положительным кожным тестом с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным и с гиперергической пробой Манту прошли полное клинико-рентгенологическое обследование. Активного туберкулёза органов дыхания выявлено не было, был рекомендован режим превентивно-

го лечения двумя противотуберкулёзными препаратами в течение 3-6 месяцев с последующим рентгенологическим контролем через 6 месяцев.

Заключение: Данные кожного теста с АТР и пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л позволили выявить лиц с повышенным риском развития туберкулёза среди сотрудников, работающих в условиях контакта с больными туберкулёзом, и провести среди них необходимый комплекс противотуберкулёзных мероприятий.

Л.В. Веремчук д-р биол. наук, **Е.Е. Минеева** канд. мед. наук
Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток

ВЛИЯНИЕ КЛИМАТО-ТЕХНОГЕННОЙ СРЕДЫ НА ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ г. ВЛАДИВОСТОКА

Введение. Органы дыхания, являясь наиболее открытой системой организма человека, постоянно взаимодействуют с окружающей средой. Поэтому параметры окружающей среды (загрязнение атмосферы, изменение климатических параметров и др.) тесно взаимосвязаны с функциональной активностью внешнего дыхания и, как следствие, формируют широкий спектр заболеваний органов дыхания. Чтобы понять механизм внешнего воздействия на человека, необходимо исследование состояния дыхательной системы населения при комплексном влиянии различных климато-техногенных нагрузках.

Главный вклад в общее загрязнение среды вносит автомобильный транспорт, выделяющий в воздух наибольшее количество взвешенных твердых частиц микроразмерного ряда (0-100 мкм). Микрочастицы обладают более высокой токсичностью и способностью проникать в неизменном виде через клеточные барьеры, циркулировать и накапливаться в органах и тканях, вызывая более выраженные патоморфологические поражения органов дыхания, при этом они крайне тяжело выводятся из организма.

Целью работы явилось изучение воздействия климато-техногенных условий г. Владивостока, на функцию внешнего дыхания (ФВД) у больных с бронхолегочной патологией, проживающих в различных экологических условиях.

Материалы и методы исследования. Определение интенсивности внешнего воздействия на органы дыхания проводилось на основе детального диагностирования ФВД (спирография, пульсоксиметрия, бодиплетизмография, полиреокардиография) населения, проживающего в районах с разным уровнем загрязнения атмосферного воздуха в определенных микроклиматических условиях, зависящих от ландшафтного разнообразия местности.

Объектом исследования являлся г. Владивосток, для которого характерно повышенное загрязнение атмосферы за счет высокого уровня транспортного загрязнения, при недостаточном качестве дорожных покрытий, и загрязнения окружающей среды промышленными и энергетическими предприятиями. Для сравнения, в качестве условно благополучного района, был взят остров Русский с низким уровнем загрязнения и высоким уровнем самоочищения.

Климатические параметры (температура воздуха, скорость и направление ветра, атмосферные явления, давление и влажность воздуха, осадки) отбирались по данным мониторинга «Федеральной службы по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды» (Приморское УГМС). Загрязнение атмосферы (взвешенные вещества, диоксид азота и серы, оксид углерода, аммиак, формальдегид и др., мг/м^3) г. Владивостока проводилась по данным мониторинга Приморское УГМС за период 2018-2022 гг. [1, 2, 3]. Помимо данных «Приморского УГМС» авторами использовались данные по аэрозольным взвесям твердых частиц, собираемые в виде атмосферных осадков (снег) и проб воздуха [1, 2]. Твердые взвешенные частицы разной размерности оценивали, как по размерному ряду, так и по сорбции токсичных тяжелых металлов [2]. При оценке общего загрязнения городской среды учитывались показатели плотности автомобильных дорог, загрязнения почв, наличия лесной и парковой растительности.

В результате, 49 факторов окружающей среды были разбиты на 5 системных блоков, включающие: «общее загрязнения городской среды»; «загрязнение атмосферы газовыми компонентами»; «загрязнение атмосферы взвешенными частицами различных фракций»; «токсичные металлы в воздухе»; «климатические метеопараметры».

Изучение функции внешнего дыхания проводились по результатам обследования 198 здоровых лиц и пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания (за период 2018-2022гг.), проживающих в условно благоприятных (о. Русский) и неблагоприятных (континентальная территория) экологических условиях г. Владивостока. Система внешнего дыхания включала 186 показателей, которые были дифференцированы на 9 подсистемных блоков (спирография до и после пробы с бронхолитиком, пульсоксиметрия и содержание СО в выдыхаемом воздухе, бодиплетизмография и полиреокардиография). Полиреокардиография была представлена 3 блоками (центральная гемодинамика (ЦГД), реография легочной артерии (РГЛД), реография аорты (РГА)).

Методической основой исследования явилось изучение *межсистемных* зависимостей, связывающих 5 блок-факторов климато-техногенной среды с 9 подсистемами ФВД в группах здоровых и больных с бронхолегочной патологией, проживающих в «условно благоприятных» (о. Русский) и «неблагоприятных» (континентальная территория г. Владивостока).

Математико-статистическая обработка проводилась с помощью «Канонического анализа» (STATISTICA 10), который позволил определить попарный уровень межсистемного воздействия различного качества климато-техногенной среды с кардиореспираторными подгруппами (5×9). Для определения интенсивности межсистемных связей, был рассчитан интегральный индекс воздействия (ИИВ), который учел силу и количество активных статистически значимых канонических связей:

$$\text{ИИВ} = \frac{ni \times 100}{N} \times \overline{R_k};$$

где ni – количество межсистемных канонических связей со статистической значимостью ($p < 0,05$); N – общее количество межсистемных связей; $\overline{R_k}$ – средняя величина статистически значимых канонических связей. Сопоставление величины показателя ИИВ в обследуемых группах позволило оценить метеочувствительность ФВД, причем, чем выше показатель ИИВ, тем воздействие климато-техногенной среды интенсивнее воздействует на органы дыхания.

Результаты исследования

Органы дыхания человека особенно чувствительны к воздействию автомобильных выбросов, формирующих и способствующих патологическим изменениям в бронхолегочной системе и рост общей заболеваемости лег-

ких. Наиболее вредным действием обладают ряд компонентов выхлопных газов – твердые нано- и микрочастицы сажи, угарный газ, оксиды серы, формальдегид, тяжелые металлы, и, как недавно было показано, микрочастицы с адсорбированными на них токсическими компонентами [4, 5]. Согласно статистике, по числу автомобилей г. Владивосток занимает первое место в России – более 600 машин на 1000 жителей [3]. Сложный рельеф города, нестабильность дорожного движения усугубляют загрязнение атмосферы продуктами неполного сгорания топлива. Помимо автомобильного транспорта воздух города загрязняют тепловые станции и большое количество котельных.

Климат г. Владивостока, расположенного на полуострове Муравьева-Амурского, относится к муссонному типу с сезонной циркуляцией атмосферы. Влияние моря сказывается на сезонном увеличении скорости ветра, повышении влажности воздуха и смягчении температурного режима. Сложный возвышенный рельеф города создает локальные участки ветрового затишья и воздушных «труб» с сильными ветрами. Вышеперечисленные климатические особенности во многом определяют и уровень загрязнения атмосферы города.

Для исследования характера и силы воздействия факторов внешней среды на органы дыхания жителей г. Владивостока обследовалось здоровое население города и больные с бронхолегочной патологией, с учетом проживания их в «условно благоприятных» и «неблагоприятных» районах города. Полученные расчетные данные (ИИВ) позволили установить различие интенсивности негативного внешнего воздействия в группах здоровых и больных с бронхолегочной патологией, проживающего в различных экологических условиях города (табл. 1).

Таким образом, климато-техногенные характеристики г. Владивостока создают неоднородные экологические нагрузки (ИИВ) на население города в зависимости от условно благоприятных (о. Русский) и неблагоприятных (континентальные районы города) экологических условий проживания обследуемого контингента.

В условно-благоприятной среде наибольшая разница отмечается по воздействию климатических условий на здоровых (ИИВ=10%), больных (ИИВ=54%), что указывает на наличие повышенной метеочувствительности пациентов, имеющих заболевания органов дыхания, проживая даже в условно благоприятных экологических условиях. По другим факторам воздействия отмечается небольшое превышение показателя ИИВ у пациентов с

заболеваниями органов дыхания. В неблагоприятной континентальной части города, согласно показателю ИИВ, воздействие «общего загрязнения среды» на больных пациентов в 4 раза превышает метеочувствительность здорового населения города. По другим факторам внешнего воздействия на ФВД отмечается двукратное превышение метеочувствительности у больных относительно здорового населения города (табл. 1).

Таблица 1

Интенсивность интегрального климато-техногенного воздействия на функцию внешнего дыхания в условно благоприятной и неблагоприятной внешней среде г. Владивостока

Факторы природно-техногенной среды	Интегральный индекс воздействия (ИИВ%)			
	Условно-благоприятный район (о. Русский), 88 чел.		Неблагоприятный район (континентальная часть города), 110 чел.	
	Здоровые лица 36 чел.	Больные с бронхо-легочной патологией 52 чел.	Здоровые лица 49 чел.	Больные с бронхо-легочной патологией 61 чел.
Общее загрязнение среды	12	17	11	52
Загрязнение атмосферы газовыми компонентами	30	43	31	62
Загрязнение атмосферы взвешенными частицами различных фракций	21	22	38	60
Токсичные металлы в атмосфере	20	24	28	52
Климатические метеопараметры	10	54	32	61

Таким образом, в условно благоприятной среде, воздействие техногенных условий города носит щадящий режим воздействия на функцию внешнего дыхания населения города (группа здоровых и больных с бронхолегочной патологией), кроме климатических условий. В загрязненной континентальной части города различие показателя ИИВ в группах здоровых и больных пациентов максимальное, что говорит о высоком негативном влиянии климато-техногенной среды на больных с заболеваниями органов дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василевский Д.Н., Василевская Л.Н. Лисина И.А., Мушта Б.Б. Анализ загрязнения атмосферы в Приморском крае в 2019-2020 гг. по данным спутникового мониторинга GMAO/NASA // Гидрометеорологические

исследования и прогнозы. 2021. №4(382). С. 149-162. DOI: <https://doi.org/10.37162/2618-9631-2021-4-149-162>

2. Голохваст К.С. Атмосферные взвеси городов Дальнего Востока. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2013. 178 с.

3. Доклад об экологической ситуации в Приморском крае в 2020, 2021г.г. Владивосток. 2022. [agencies/departments/environment/protivodeystvie-korrupsii https://www.primorsky.ru/authorities/executive](https://www.primorsky.ru/authorities/executive)

4. Veremchuk L.V., Yankova V.I, Vitkina T.I. Urban air pollution, climate and its impact on asthma morbidity // Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2016 Vol. 6(1). P. 76-79/

5. Maji K.J. Substantial changes in PM2.5 pollution and corresponding premature deaths across China during 2015-2019: A model prospective (Article) // Science of the Total Environment. 2020. 729. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.138838.

Т.И. Виткина, д-р биол. наук, Д.Н. Черенков

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток

ОЦЕНКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА Г. ВЛАДИВОСТОКА ЭФИРАМИ ФТАЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Введение. Фталаты – это сложные эфиры 1,2-бензолдикарбоновой кислоты, широко применяемые в промышленности, прежде всего в качестве пластификаторов для полимерных материалов. Эти соединения присутствуют в составе пластмасс, косметических средств, упаковочных материалов и медицинских изделий. В ряде стран введены ограничения на использование некоторых их видов, особенно в продукции для детей и упаковке пищевых товаров. Фталаты могут проникать в организм различными путями: через кожные покровы, с пищей, водой и через вдыхаемый воздух [1]. Наибольшую опасность представляет их присутствие в городском атмосферном воздухе, так как полностью исключить контакт с этими вещества-

ми невозможно. Это приводит к хроническому воздействию, наиболее опасному для уязвимых групп населения.

Воздействие фталатов оказывает негативное влияние на дыхательную и иммунную системы, способствуя росту частоты заболеваний органов дыхания, в том числе аллергических [2]. Результаты эпидемиологических исследований указывают на связь между экспозицией фталатов и воспалительными процессами в дыхательных путях [3]. Фталаты нарушают барьерную функцию дыхательного эпителия и активируют иммунные клетки, способствуя развитию воспаления дыхательных путей [4]. Установлено, что низкомолекулярный эфир фталевой кислоты дибутилфталат (ДБФ) усиливает окислительный стресс, активирует нейтрофилы и подавляет активность антиоксидантного фактора Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), что приводит к активации воспалительных процессов [5].

В условиях муссонного климата дыхательная система человека испытывает дополнительную нагрузку, что усиливает актуальность оценки факторов, влияющих на её состояние [6]. Метеорологические показатели коррелируют с содержанием фталатов в среде, влияя как на их миграцию из полимера (температура, давление), так и на их перемещение в воздушной среде [1]. В связи с этим территория Владивостока представляет особый интерес для исследований – как вследствие климатических особенностей региона, так и из-за отсутствия данных о концентрации фталатов в атмосферном воздухе. Эти вещества классифицируются как полуплетучие и преимущественно перемещаются в атмосфере, будучи адсорбированными на твёрдых взвешенных частицах (ТВЧ). При этом для районов, не относящихся к промышленным, до настоящего времени не установлены нормативные показатели по содержанию фталатов в атмосферном воздухе.

Целью работы является определение уровня загрязнения приземного слоя атмосферного воздуха г. Владивостока фталатами и оценка влияния климато-техногенных факторов на их содержание.

Материал и методы исследования. В период с 2017 по 2022 год были отобраны образцы твёрдых взвешенных частиц (ТВЧ) из приземного слоя атмосферного воздуха города Владивостока. Пробы собирались в двух различных районах: на материковой части города (район Вторая речка) и на островной территории (район посёлка Экипажный). Для отбора проб атмосферного воздуха применялся электрический аспиратор ПУ-4Э, произведённый ЗАО «ХИМКО» (Россия). Одновременно с отбором проб осуществ-

лялся учёт интенсивности автомобильного трафика. Метеорологические параметры (направление и скорость ветра, температура, относительная влажность и атмосферное давление) на момент отбора проб были получены по данным Приморского управления по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды (Приморское УГМС).

Анализ качественного и количественного состава фталатов, ассоциированных с ТВЧ, проводился методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Идентификация соединений осуществлялась путём сопоставления полученных масс-спектров с данными библиотеки NIST20. Количественная оценка содержания фталатов проводилась с использованием калибровочного графика, построенного на основе химических стандартов.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.0. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (Q25, Q75). При проверке статистических гипотез критическим уровнем значимости считалось значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты анализа указывают на наличие загрязнения воздушной среды ДБФ в обоих исследуемых районах. При этом уровни загрязняющего вещества различаются между ними по количественным показателям (табл. 1).

Таблица 1
Содержание ДБФ в материковом и островном районах г. Владивостока

Районы	ДБФ, нг/м ³ (Me)	25-й процентиль (Q25)	75-й процентиль (Q75)
Вторая речка	6,22	5,47	7,10
о. Русский	3,34***	2,78	4,27

Примечание: *** - $p < 0,001$.

Анализ полученных данных показал, что концентрации ДБФ в атмосферном воздухе городской территории (район Вторая речка) статистически значимо превышают уровни, зафиксированные на континентальной территории (остров Русский) ($p < 0,001$). Данное различие, вероятно, обусловлено более высокой плотностью источников антропогенного загрязнения в городской среде, включая транспортную инфраструктуру, промышленные предприятия и другие техногенные объекты. Установленные различия сви-

детельствуют о влиянии урбанизированной среды на уровень химического загрязнения атмосферы. В сравнении с международными данными концентрации ДБФ находятся на нижней границе диапазона, характерного для большинства регионов Азии (например, Ханчжоу – 105,74 нг/м³) [7-8], однако превышают уровни, зарегистрированные в ряде европейских городов (например, Париж – 2,25 нг/м³) [8, 9].

С целью более точной оценки влияния климатических и техногенных факторов на уровень загрязнения была разработана модель множественной регрессии, включающая в себя метеорологические параметры и показатели антропогенной нагрузки:

$$\begin{aligned} \text{ДБФ} = & 8,6 - 0,71 * \text{влажность} - 0,69 * \text{температура} - 0,64 \\ & * \text{скорость ветра} + 0,62 * \text{трафик} \\ (R = & 0,68; \text{Дурбин-Уотсон} = 1,9; p < 0,008; F = 16,8) \end{aligned}$$

Разработанная модель обладает удовлетворительной объяснительной способностью, о чём свидетельствует коэффициент детерминации ($R = 0,68$). Значение статистики Дурбина-Уотсона находится в пределах допустимого интервала, что указывает на отсутствие автокорреляции остатков. Модель характеризуется статистической значимостью, подтверждаемой p -значениями ниже 0,05, а также приемлемыми значениями критерия Фишера, что позволяет рассматривать её как пригодную для практического использования.

Модель показывает, что температура и влажность оказывают отрицательное влияние на концентрацию фталатов. По данным литературы, эти факторы могут способствовать миграции фталатов из полимеров. Возможными причинами этого могут быть усиление биотической и абиотической деградации при повышенных температуре и влажности, или изменение распределения фталатов между аэрозольной фазой и твердыми частицами, без изменения общего их количества. Полученные результаты подтверждают влияние антропогенных факторов, в частности автомобильного транспорта, как одного из основных источников ДБФ в исследуемом регионе.

Таким образом, наше исследование позволило оценить загрязнение приземного слоя атмосферного воздуха г. Владивостока низкомолекулярным эфиром фталевой кислоты ДБФ, определить вклад метеорологических и антропогенных факторов в его содержание воздушной среде. Хрониче-

ское воздействие фталатов способствует воспалительным процессам, что может повысить риск утяжеления течения заболеваний органов дыхания и обуславливает необходимость дальнейших исследований по загрязнению воздушной среды эфирами фталевой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benjamin, S., Masai E., Kamimura N., Takahashi K., Anderson R. C., Faisal P. A., Phthalates impact human health: Epidemiological evidence and plausible mechanism of action // *Journal of hazardous materials*. 2017. V. 340. P. 360-383.
2. Yu Y., Wang J. Q. Phthalate exposure and lung disease: the epidemiological evidence, plausible mechanism and advocacy of interventions // *Reviews on Environmental Health*. 2024. V. 39, №. 1. P. 37-45.
3. Kim K.N., Lee M.R., Choi Y.H., Lee B.E., Hong Y.C., Association between phthalate exposure and lower lung function in an urban elderly population: a repeated-measures longitudinal study // *Environ. Int.* 2018. V. 113. P. 177-183.
4. Alfardan, A. S., Nadeem, A., Ahmad, S. F., Al-Harbi, N. O., Al-Harbi, M. M., AlSharari, S. D., Plasticizer, di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) enhances cockroach allergen extract-driven airway inflammation by enhancing pulmonary Th2 as well as Th17 immune responses in mice // *Environmental Research*. 2018. V. 164. P. 327-339.
5. Wang X., Han B., Wu P., Li S., Lv Y., Lu J., Zhang Z., Dibutyl phthalate induces allergic airway inflammation in rats via inhibition of the Nrf2/TSLP/JAK1 pathway // *Environmental Pollution*. 2020. V. 267. P. 115564.
6. Veremchuk L.V., Vitkina T.I., Mineeva E.E., Kondratyeva E. Assessing short-term weather-induced immune response in Russian Far East residents with respiratory diseases // *COPD*. 2023. V. 97, №. 115. P. 134.
7. Ouyang X., Xia M., Shen X., Zhan Y., Pollution characteristics of 15 gas-and particle-phase phthalates in indoor and outdoor air in Hangzhou // *Journal of Environmental Sciences*. 2019. V. 86. P. 107-119.
8. Kashyap D., Agarwal T. Concentration and factors affecting the distribution of phthalates in the air and dust: a global scenario // *Science of the Total Environment*. 2018. V. 635. P. 817-827.
9. Sobolevskaya M.P., Vitkina T.I., Cherenkov D.N. Phthalic acid derivatives: Sources and impacts on the human body // *Russian Open Medical Journal*. 2024. Vol. 13. Is. 4 e0407.

О.Б. Приходько, д-р мед. наук, **О.М. Терешенко**, **Е.М. Нуженко**
Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КУРЕНИЯ СРЕДИ СТУДЕНТОВ ПЕРВОГО И ШЕСТОГО КУРСОВ

Введение. Курение во всем мире является серьезной медико-социальной и экономической проблемой. Ежегодно от последствий курения погибают около 6 миллионов человек [5]. В последние 10-15 лет, особенно среди молодежи, отмечается увеличение распространенности вейпинга, который частично вытесняет курение обычных сигарет. Вейпинг – парение, процесс курения электронных сигарет (ЭС), испарителей и других подобных устройств [3]. Распространенность вейпинга обогнала обычные сигареты как наиболее частую форму потребления никотина среди 15-24-летних лиц, что подтверждается результатами одномоментного исследования ЭПОХА-РФ [4].

Целью работы является анализ и сравнение распространенности курения и ключевых факторов, влияющих на нее, включая социальные, гендерные и медицинские аспекты. В анализ включены данные о возрасте и причинах начала курения, видах потребления, семейном положении и профессиональной деятельности, осведомленности о вреде курения и мотивации к отказу, испытываемых симптомах.

Материал и методы исследования. Для исследования использован метод анонимного добровольного анкетирования студентов первого и шестого курсов ФГБОУ ВО Амурская ГМА с использованием Google-формы. Вопросы для Google -формы составлены на основании факторов и определенных симптомов заболевания [1, 2].

Анкетирование проведено среди 297 студентов первого курса и 234 студентов шестого курса. Вопросы формы включали: факультет, пол, возраст, работа в медицине, семейное положение, наличие детей, курение сигарет/электронных сигарет/вейпа/«одноразки», возраст начала курения, реакция родителей на курение, что могло бы мотивировать к отказу от курения, частота курения в день, стаж курения, были ли попытки бросить курить, причина начала курения сигарет/электронных сигарет/вейпа/«одноразок», курит ли кто-то из окружения, наличие определенных симптомов (одышка; кашель; усталость, быстрая утомляемость; тяжесть в груди; сердцебиение;

головная боль; тошнота; рвота; диарея; беспричинное увеличение лимфоузлов), обращение к врачу с данными жалобами, осведомленность о болезнях вейперов.

Результаты исследования. Число курящих студентов выше на шестом курсе: 72 (30,8%) человека, на первом – 61 (20,5%). Проводя сравнение по полу и факультету, отмечено, что курящих девушек с лечебного факультета больше на шестом курсе: 34 (47,2%) человека, на первом – 21 (34,4%). Курящих юношей с педиатрического факультета больше на первом курсе: 4 (6,6%) человека, против 2 (2,8%).

Большинство курящих студентов отдают предпочтение различным электронным системам доставки никотина. На шестом курсе число студентов, предпочитающих электронные системы доставки никотина больше, чем на первом: 40 (55,55%) человек, на первом – 32 (52,5%). Студентов, употребляющих электронные сигареты, больше на первом курсе: 14 (22,95%) и 12 (16,7%) соответственно. В то же время на шестом курсе выше частота употребления «одноразок», «дудок» и вейпов: 14 (19,4%), 9 (12,5%), 5 (6,9%), на первом – 8 (13,1%), 7 (11,5%), 3 (4,9%).

Среди студентов, употребляющих «одноразки», на обоих курсах преобладают девушки: 7 – на первом и 12 – на шестом. Примечательно, что количество студентов, курящих и сигареты и электронные системы, одинаково на обоих курсах – 16 человек. Более того, на обоих курсах среди них преобладают юноши, учащиеся на лечебном факультете – 10 человек.

При ответе на вопросы о наличии различных симптомов, появление которых связано с курением, большинство респондентов с обоих курсов – 47 (75,4%) на первом и 59 (81,9%) – на шестом ответили утвердительно. Обращаемость к врачу по поводу данных симптомов низкая на обоих курсах: 5 (8,7%) человек на первом и 4 (5,55%) человека – на шестом. При этом на шестом курсе обратились за медицинской помощью только юноши лечебного факультета.

На шестом курсе чаще встречаются перечисленные симптомы: кашель – у 39 человек (54,2%); одышка – у 32 (44,4%); усталость/быстрая утомляемость – у 31 (43,1%); головная боль – у 28 (38,9%); сердцебиение – у 19 (26,4%), тяжесть в груди – у 18 (25%), тошнота – у 14 (19,4%), диарея – у 11 (15,3%), беспричинное увеличение лимфоузлов – у 7 (9,7%), рвота – у 5 (6,9%). Примечательно, что на обоих курсах среди испытывающих симптомы студентов преобладают юноши. Число опрошенных, не испытывающих

никаких симптомов, практически одинаково на обоих курсах: 14 (22,95%) – на первом и 13 (18,1%) – на шестом. Следует отметить, что студентам предлагалось дать несколько вариантов ответа на данный вопрос.

Выводы. Распространенность курения выше среди студентов шестого курса. По сравнению с первым курсом на шестом наблюдается увеличение частоты развития симптомов в связи с более длительным стажем курения. Среди основных причин курения доминируют стресс и влияние окружения, а также убеждение о «безопасных» альтернативах. Низкая обращаемость за медицинской помощью, несмотря на имеющиеся симптомы. Осведомленность о рисках использования электронных систем доставки никотина достаточно высока, но не влияет на снижение их потребления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горянская И. Я., Солдатова О. В., Алмасуд Р., Алмасуд Р., Ермакова Д. Э., Елисеева Д. О. EVALI – болезнь вейперов: что известно на сегодняшний день? // Лечебное дело. 2023. №3. DOI: 10.24412/2071-5315-2023-12993.
2. Михайловский А.И., Войцеховский В.В., Лучникова Т.А. Влияние жидкостей для электронных сигарет на дыхательную систему человека. Клиническое наблюдение пациента с EVALI // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.93–99. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-93-99.
3. Озерская И.В., Малахов А.Б., Седова А.Ю., Денисова В.Д., Барина В.А., Гребенева И.В. Вейп-ассоциированное поражение легких у подростка // Терапевтический архив. 2024. №96(1). С. 53-57. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202561
4. Собко Е. А., Гордеева Н. В., Мамаева М. Г., Быханова Е. А., Демко И. В. Подходы к лечению никотиновой зависимости с учетом нейробиологических аспектов патогенеза. Обзор литературы // Первичная медико-санитарная помощь. 2024. №1(2). С. 45-52. DOI: 10.15829/3034-4123-2024-26.
5. Tobacco. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. Accessed: 30.09.2023.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абулдинова О.А., 70
Аксёнова К.И., 212
Андриевская И.А., 132, 141, 146, 149
Антонюк М.В., 21, 76, 119, 124
Бакина А.А., 39
Безносик Р.В., 212
Безруков Н.С., 101
Богомаз Т.Т., 17
Бондаренко А.П., 208
Бородин Е.А., 10
Бочарова Н.В., 17
Веремчук Л.В., 214
Виткина Т.И., 13, 73, 219
Войцеховский В.В., 53, 55, 81
Гассан Д.А., 25, 31, 151, 172
Голубева А.О., 208
Гориков И.Н., 166, 172
Григоренко А.А., 53
Деменко Ю.М., 55
Доброва С.А., 208
Дорофиев Н.Н., 157
Доршакова Н.В., 65
Игнатъева Е.А., 101, 104, 115
Ильин А.В., 101, 104, 115
Ишутина Н.А., 132
Карапетян Е.И., 186
Карапетян Т.А., 65
Кнышова В.В., 21
Ковальский А.Г., 208
Козка А.А., 128
Колосов В.П., 195
Кондратьева Е.В., 13
Конев А.В., 28, 36, 151
Конева К.А., 28, 151
Корень М.В., 163
Кострова И.В., 179, 192
Котова О.О., 31, 151
Курганова О.П., 201
Кутепова О.Л., 137
Куцобина О.Д., 63
Лобова Т.Г., 73
Лоевец М.А., 48
Лязгиян К.С., 141
Магальяс Е.В., 48
Манаков Л.Г., 195
Манукян А.С., 182
Меньшикова И.Г., 48
Минеева Е.Е., 76, 214
Мицилеско А.Е., 17
Мишин В.Ю., 86
Мишина А.В., 86
Нарышкина С.В., 44
Натыкан Ю.А., 201
Наумов Д.Е., 28, 31, 36
Никифорова Н.А., 65
Нуженко Е.М., 224
Огиенко О.Н., 208
Олифирова О.С., 128
Орлова Т.С., 48
Павленко В.И., 39
Перельман Ю.М., 8, 25, 34, 101, 195
Пирогов А.Б., 8, 25, 34
Полянская Е.В., 195
Потапова Н.Л., 177
Приходько А.Г., 8, 25, 34, 63, 182
Приходько О.Б., 179, 192, 224
Прокопенко А.В., 172
Резник В.И., 208
Рожкова Н.Д., 119
Романцова Е.Б., 179, 192
Рощин С.Н., 53
Рязанов В.В., 48
Савицкий Г.Г., 212
Сараева Н.О., 81
Сидлецкая К.А., 17
Скляр И.В., 48
Соловкова Н.Р., 81
Сугайло И.Ю., 31, 36
Сычева Т.В., 91
Сюникова К.А., 124
Сюрин С.А., 58
Танченко О.А., 44
Терещенко О.М., 224
Тимкин П.Д., 10
Троценко О.Е., 201, 208
Уксуменко А.А., 21
Устинов Е.М., 146, 151
Филатова Е.А., 81
Храмова Т.А., 65
Черенков Д.Н., 219
Чурикова Т.С., 149
Шадрин И.Ю., 13
Шамраева В.В., 186
Шульга А.С., 97
Юбицкая Н.С., 124
Юренко А.В., 76

МАТЕРИАЛЫ
XI Съезда врачей-пульмонологов
Сибири и Дальнего Востока

20 – 21 мая 2025 г., г. Благовещенск

Авторы несут ответственность за достоверность информации
и представленных сведений

Сверстано редакционной службой ДНЦ ФПД,
675000, Благовещенск, ул. Калинина, 22.
Формат 60×84/16. Усл. печ. л. 13,02.
Подписано в печать 23.05.2025.