

36. Smit J.W., Huisman M.T., van Tellingen O. et al. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. *J Clin Invest.* 1999; 104 (10): 1441–7. DOI: 10.1172/JCI7963

37. Staud F., Cerveny L., Ceckova M. Pharmacotherapy in pregnancy: effect of ABC and SLC transporters on drug transport across the placenta and fetal drug exposure. *J Drug Target.* 2012; 20: 736–63. DOI: 10.3109/1061186X.2012.716847

38. Daud A.N.A., Bergman J.E.H., Bakker M.K. et al. Pharmacogenetics of drug-induced birth defects: The role of polymorphisms of placental transporter proteins. *Pharmacogenomics.* 2014; 15 (7): 1029–41. DOI: 10.2217/pgs.14.62

39. Bliiek B.J., van Schaik R.H.N., van der Heiden I.P. et al. Maternal medication use, carriage of the ABCB1 3435C > T polymorphism and the risk of a child with cleft lip with or without cleft palate. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A (10): 2088–92. DOI: 10.1002/ajmg.a.33036

40. Martinelli M., Carinci F., Morselli P.G. et al. Study of ABCB1 multidrug resistance protein in a common orofacial malformation. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011; 24: 1–5. DOI: 10.1177/03946320110240S201

41. Wang C., Zhou K., Xie L. et al. Maternal Medication Use, Fetal 3435 C>T Polymorphism of the ABCB1 Gene, and Risk of Isolated Septal Defects in a Han Chinese Population. *Pediatr Cardiol.* 2014; 35 (7): 1132–41. DOI: 10.1371/journal.pone.0068807

42. Omoumi A., Wang Z., Yeow V. et al. Fetal polymorphisms at the ABCB1-transporter gene locus are associated with susceptibility to non-syndromic oral cleft malformations. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21(12): 1436–41. DOI: 10.1038/ejhg.2013.25

BIRTH DEFECTS: THE ROLE OF P-GLYCOPROTEIN

T. Pikuza¹; Professor **R. Chilova¹**, MD; **E. Sokova^{1,2}**, Candidate of Medical Sciences; **R. Kazakov¹**, Candidate of Biological Sciences; **K. Akopov³**;

O. Astsaturova¹, Candidate of Medical Sciences

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

²Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow

³State Clinical Hospital named. S.S. Yudina, Moscow

ABC transporters and mainly P-glycoprotein play critical physiological and protective roles in during reproductive processes. The P-glycoprotein, encoded by the ABCB1 gene, is suggested to protect the developing embryo from drugs which are substrates of P-glycoprotein and other xenobiotic exposures. It is increasingly recognized that the activity of these transporters is affected by genetic polymorphisms. The article looks into the recent studies exploring the association between P-glycoprotein polymorphisms and the risk of fetal birth defects associated with medication use during pregnancy.

Key words: obstetrics and gynecology, pregnancy, birth defects, drugs, fetus, placenta, drug transporters, P-glycoprotein, polymorphism

For citation: Pikuza T., Chilova R., Sokova E. et al. Birth defects: the role of P-glycoprotein. *Vrach.* 2020; 31 (7): 27–33. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-04>

Об авторах/About the authors: Pikuza T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-839-1627>; Chilova R.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6331-3109>; Sokova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>; Kazakov R.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>; Akopov K.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-481X>; Astsaturova O.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7115-8177>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-05>

Гематологические показатели как предикторы исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов различных возрастных групп

С.А. Рукавишников^{1,2},

Т.А. Ахмедов^{1,2},

А.С. Пушкин^{1,2},

У.Р. Сагинбаев^{1,2}

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

²Городская многопрофильная больница №2, Санкт-Петербург

E-mail: starosta-mpf@mail.ru

В марте 2020 года Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Заболевание характеризуется высокой контагиозностью и определенным уровнем смертности. Смертельный исход, как правило, связан с факторами риска, такими как возраст пациента, его конституциональные особенности, наличие сопутствующей патологии и др. Целью настоящего исследования явилось выявление отличительных особенностей гематологических индексов у пациентов с COVID-19, разделенных на две группы в зависимости от исхода патологии (выздоровление/смерть). Обнаружены статистически значимые различия по отдельным эритроцитарным, лейкоцитарным и тромбоцитарным индексам. Выявленные особенности не противоречат известным фактам и дополняют сведения о патогенезе новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: инфекционные заболевания, новая коронавирусная инфекция COVID-19, исход заболевания, клетки крови.

Для цитирования: Рукавишников С.А., Ахмедов Т.А., Пушкин А.С. и др. Гематологические показатели как предикторы исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов различных возрастных групп. *Врач.* 2020; 31 (7): 33–36. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-05>

Пневмония является заболеванием, которое характеризуется совокупностью патологических процессов, формирующихся в дистальных отделах легочной ткани и сопровождается инфекционным, экссудативным и межочечным воспалением, вызванным биологическими агентами различной этиологии [3]. Альтернативным определением пневмонии является инфекционное заболевание нижних отделов респираторного тракта, подтвержденное рентгенологически [4].

Первичная заболеваемость пневмонией со второй половины XX века характеризуется неблагоприятной восходящей тенденцией [5]. Установлено, что пневмонии принадлежит 5-е место в структуре причин смерти,

причем среди инфекционных заболеваний пневмония занимает 1-е ранговое место по данному показателю. Примечательно, что у лиц пожилого и старческого возраста инцидентность составляет 20–44 случая на 1000 населения в год, а летальность у пациентов данной категории может достигать до 50% [5].

Обнаруженный в КНР в конце 2019 г. новый штамм коронавируса, получивший официальное название SARS-CoV-2, явился очередным этиологическим фактором атипичной пневмонии. Контаминация вирусными частицами сопровождается повышением проницаемости клеточных мембран и чрезмерным переходом жидкости, содержащим альбумин, в межклеточное пространство ткани легкого и просвет альвеол [7]. В дальнейшем наблюдается разрушение сурфактанта и, как следствие, гипопункция альвеолярного дерева, в результате резкого нарушения газообмена развивается острый респираторный дистресс-синдром [6].

Установлено, что существенную роль при возникновении и развитии пневмонии играют факторы риска, способные угнетать адаптационно-компенсаторный потенциал организма [2]. К таковым можно отнести нарушения работы иммунной системы, снижение функции мукоцилиарного клиренса, угнетение кашлевого рефлекса, а также модификацию нормальной микрофлоры [4].

Подавление и извращение функциональных возможностей иммунной системы приводят к развитию вторичных инфекций респираторного тракта бактериальной и грибковой природы. В настоящее время механизмы развития иммунного ответа в отношении SARS-CoV-2 изучены недостаточно подробно. Стоит отметить, что иммунитет при инфекциях, вызванных иными представителями семейства коронавирусов, нестойкий, при этом возможно повторное заражение [1].

При оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19 или подозрением на COVID-19 оценка динамики лабораторных показателей приобретает большое значение для своевременного назначения препаратов и своевременной коррекции терапии. Среди лабораторных признаков, требующих мониторинга, на первом месте находятся следующие показатели клинического анализа крови: уровень лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов [7].

Цель исследования: выявление особенностей клинического анализа крови в зависимости от исхода заболевания (выздоровление/смерть) у пациентов с диагностированной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование клинического анализа крови (ОАК) 220 пациентов, средний возраст которых составил 75,9 года, у которых диагностирована пневмония, вызванная SARS-CoV-2. В исследование включены пациенты, госпитализированные в отделения СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная

больница №2» с 28.03.2020 по 21.05.2020. Сформированы 2 группы в зависимости от исхода заболевания, каждая из которых содержала равное число пациентов: 1-я группа («Р») – пациенты, исходом заболевания у которых являлось полное выздоровление (реконвалесценты) (n=110: 48,1% – мужчины, 51,9% – женщины); 2-я группа («С») – пациенты со смертельным исходом (n=110: 55,2% – мужчины, 44,8% – женщины).

Критериями включения были наличие пневмонии COVID-19 (U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован), отсутствие сопутствующих острых и хронических заболеваний в стадии декомпенсации. Критерия исключения – наличие иных острых и хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Для исследования ОАК бралась кровь методом венепункции из кубитальной вены в вакуумные пробирки, содержащие ЭДТА K2 (калиевой соли этилендиаминтетраацетат). Забор биологического материала проводился полностью в соответствии с требованиями ведения преаналитического этапа гематологического исследования. Анализ проводился автоматическим гематологическим анализатором Cell-Dyn Sapphire, производства Abbott Laboratories (США). Исследование ОАК проводилось в день госпитализации.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для каждого массива данных производился расчет параметров описательной статистики: средняя арифметическая, стандартная ошибка, стандартное отклонение, медиана (*Me*), эксцесс, асимметричность, квартили (Q1 – 25%, Q2 – 75%). Характер распределения полученных результатов оценивались с использованием критерия Шапиро–Уилка. Принимаемая во внимание правило «трех сигм», критерий Шапиро–Уилка, значения асимметричности и эксцесса, был выявлен ненормальный характер распределения выборки. На данном основании при дальнейшем анализе применялись непараметрические методы статистической обработки.

Сравнение с применением критерия Фишера двух групп по гендерному признаку позволило принять нулевую гипотезу ($p > 0,05$), что означает сопоставимость сравниваемых совокупностей по половому различию. Сравнение несвязанных совокупностей проводилось с применением U-критерия Манна–Уитни. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (α) приняты величину уровня статистической значимости $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для сравниваемых совокупностей были рассчитаны средние значения, медианы и квартили для следующих показателей: WBC (общее количество лейкоцитов), NEU (количество нейтрофилов), LYM (количество лимфоцитов), MON (количество моноцитов), EOS (количество эозинофилов), BAS (количество базофилов), RBC

(количество эритроцитов), HGB (уровень гемоглобина), HCT (гематокрит), MCV (средний объем эритроцитов), MCH (содержание гемоглобина в эритроцитах), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), RDW (ширина распределения эритроцитов по объему), PLT (количество тромбоцитов), MPV (средний объем тромбоцитов), PDW (ширина распределения тромбоцитов по объему) и PCT (тромбокрит) (см. таблицу).

Таким образом, обнаружены статистически значимые различия по количеству лейкоцитов (грануло- и агранулоцитов). Выявлены достоверные различия по гематологическим индексам эритроидного ростка: количество эритроцитов, средний объем эритроцитов, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, ширина распределения эритроцитов по объему и гематокрит. Установлены также отличительные особенности по некоторым тромбоцитарным индексам – средний объем тромбоцитов и тромбокрит.

Более высокие показатели количества лейкоцитов и нейтрофилов у группы пациентов со смертельным исходом, вероятно, связаны с развитием более интенсивных иммунологических реакций [6]. Гиперреактивность защитных сил организма способна вызвать повреждение собственных тканей, что в дальнейшем может привести к срыву компенсаторных возможностей организма и спровоцировать критическое состояние. Высокое содержание базофилов приводит к повышенной выработке биологически активных веществ, обладающих хемотаксическими свойствами и способствующих дополнительной миграции нейтрофилов к патологическому очагу [1]. Как следствие, воспалительная реакция усиливается, что ведет к прогрессированию и распространению альтерации. Таким образом, «порочный круг» замыкается и происходит быстрое прогрессирование заболевания.

Вирусы являются этиологическим фактором развития пневмонии. Однако ввиду наличия различного рода экзогенных (вирусная нагрузка, состояние микрофлоры, степень экспозиции абиогенных факторов окружающей среды) и эндогенных (конституциональные особенности организма, состояние иммунной системы, наличие коморбидности) факторов к изначальной причине могут присоединяться иные повреждающие агенты [1]. Влияние данного спектра факторов, как правило, определяет степень тяжести протекания заболевания и его исход. Согласно литературным данным, в стадии разгара заболевания вирусный агент по большей части элиминирует и начинает играть второстепенную роль в плане повреждающего воздействия на паренхиму легкого [6]. Триггером альтерации тканей легких становятся собственные клеточные и гуморальные факторы.

Проведенное исследование выявило особенности клинического анализа крови в зависимости от исхода заболевания у пациентов, у которых диагностирована пневмония, вызванная SARS-CoV-2. Обнаруженные отличительные признаки не противоречат имеющимся

Клинический анализ крови у пациентов с диагнозом COVID-19, распределенных на группу реконвалесцентов («Р») и группу со смертельным исходом («С»)

Clinical blood test in patients diagnosed with COVID-19, allocated to a group of convalescents («P») and a group of patients with fatal outcome («C»)

Показатели ОАК	P	C
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)
WBC	6,0 (4,2; 7,3)*	9,6 (6,6; 15,4)*
NEU	3,5 (2,5; 5,7)*	8,0 (4,8; 13,4)*
LYM	1,3 (1,0; 2,0)*	1,0 (0,6; 1,5)*
MON	0,5 (0,4; 0,7)	0,5 (0,3; 0,9)
EOS	0,04 (0,03; 0,06)*	0*
BAS	0,04 (0,03; 0,06)*	0,08 (0,01; 0,12)*
RBC	4,5 (4,2; 4,9)*	4,3 (3,6; 4,9)*
HGB	13,0 (12,2; 14,0)	12,6 (10,4; 14,4)
HCT	40,4 (36,9; 42,5)*	36,4 (30,5; 41,4)*
MCV	88,0 (84,7; 91,0)*	85,2 (80,6; 90,1)*
MCH	29,0 (27,5; 29,6)	29,5 (27,4; 31,2)
MCHC	32,7 (31,9; 33,1)*	34,5 (32,6; 35,6)*
RDW-CV	11,8 (11,3; 12,2)*	12,8 (11,9; 14,4)*
PLT	232,5 (185,5; 260,8)	206,1 (152,2; 262,1)
MPV	7,7 (6,9; 8,7)*	7,3 (6,2; 8,4)*
PDW	20,3 (19,7; 21,2)	20,1 (19,5; 21,2)
PCT	0,18 (0,15; 0,21)*	0,14 (0,09; 0,19)*

Примечание. * – p≤0,05

данными научной литературы, в которых описываются патогенетические механизмы течения новой коронавирусной инфекции. В зависимости от исхода заболевания выявлены достоверные различия в таких гематологических индексах, как количество лейкоцитов, нейтрофилов, а также обнаружены особенности отдельных эритроцитарных и тромбоцитарных показателей.

Источники финансирования:

данная работа не имела финансирования.

Работа выполнена с соблюдением этических стандартов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/Reference

1. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Дерябин П.Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение.* 2015; 4: 35–42 [Lvov D.K., Kolobukhina L.V., Deryabin P.G. Coronavirus infection. Severe acute respiratory syndrom. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2015; 4: 35–42 (in Russ.)].

2. Никонова Е.В., Чучалин А.Г., Черняев А.Л. Пневмонии: эпидемиология, классификация, клинко-диагностические аспекты. *РМЖ*. 1997; 17: 2 [Nikonova E.V., Chuchalin A.G., Chernyaev A.L. Pnevmonii: epidemiologiya, klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskie aspekty. *RMZh*. 1997; 17: 2 (in Russ.)].

3. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В. и др. Эпидемиология и профилактика внебольничных пневмоний. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2019; 8 (2): 43–8 [Popova A.Yu., Yezhlova E.B., Demina Yu.V. et al. Epidemiology and prevention of community-acquired pneumonia. *Infeksionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2019; 8 (2): 43–8 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12005

4. Чубукова О.А., Шкарин В.В. Особенности эпидемиологии внебольничных пневмоний с сочетанной патологией. *Мед альманах*. 2017; 49 (4): 149–56 [Chubukova O.A., Shkarin V.V. Features of epidemiology of community-acquired pneumonia with a combination of etiology. *Med al'manakh*. 2017; 49 (4): 149–56 (in Russ.)].

5. Яковенко О.Н., Кравченко Н.А. Особенности эпидемиологии внебольничных пневмоний. *Сиб мед журн*. 2014; 2: 8–11 [Yakovenko O.N., Kravchenko N.A. Epidemiology features of community-acquired pneumonia. *Siberian Med J*. 2014; 2: 8–11 (in Russ.)].

6. Hussin A. Rothan, Sidappa N. Byrareddy The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020; 109: 44–8. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433

7. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020) [Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiya 6 (28.04.2020) (in Russ.)].

HEMATOLOGICAL INDICATORS AS PREDICTORS OF THE OUTCOME OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

S. Rukavishnikova^{1,2}, T. Akhmedov^{1,2}, A. Pushkin^{1,2}, U. Saginbaev^{1,2}

¹I.P. Pavlov First State Medical University, Saint Petersburg

²St. Petersburg State Hospital No², Saint Petersburg

In March 2020, the World Health Organization declared a pandemic of a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 virus. The disease is characterized by high contagiousity and a certain mortality rate. Death is generally associated with risk factors such as the patient's age, constitutional features, the presence of concomitant pathology, etc. The purpose of this study was to identify the distinctive features of hematological indices in patients with COVID-19 divided into two groups depending on the outcome of pathology (recovery/death). Statistically significant differences were found in individual erythrocytes, leukocytes and platelet indices. The detected features do not contradict the known facts and supplement the information about the pathogenesis of the new coronavirus infection.

Key words: infectious diseases, new coronavirus infection, COVID-19, disease outcome, blood cells.

For citation: Rukavishnikova S., Akhmedov T., Pushkin A. et al. Hematological indicators as predictors of the outcome of a new coronavirus infection COVID-19 patients of different age groups. *Vrach*. 2020; 31 (7): 33–36. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-05>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-06>

Геморрагический эндобронхиальный синдром в пульмонологической практике: данные бронхоскопии

М.Л. Штейнер^{1,2}, доктор медицинских наук, А.В. Жестков², доктор медицинских наук, профессор, Ю.И. Биктагиров², кандидат медицинских наук, С.А. Бабанов², доктор медицинских наук, профессор, Е.А. Корымасов², доктор медицинских наук, профессор, Е.П. Кривошеков², доктор медицинских наук, профессор, А.Д. Протасов², доктор медицинских наук, О.С. Козлова², кандидат медицинских наук, В.В. Кулагина³, кандидат медицинских наук, Т.П. Хураськина⁴

¹Самарская городская больница №4

²Самарский государственный медицинский университет

³Медицинский университет «Реавиз», Самара

⁴МСЧ МВД России по Самарской области

E-mail: iishte@yandex.ru

Изучена геморрагическая эндобронхиальная симптоматика по материалам 16 582 (100,0%) первичных бронхоскопий, выполненных пациентам с неспецифической неопухолевой патологией легких. Геморрагические изменения слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, обозначенные как геморрагический эндобронхиальный синдром (ГЭС), выявлены у 793 (4,8%) пациентов. В результате исследований обнаружены следующие варианты ГЭС: множественные петехиальные кровоизлияния, кровоизлияния из ограниченных разрывов слизистой оболочки, геморрагический компонент бронхиального секрета. В ряде случаев установлено сочетание геморрагического компонента бронхиального секрета с 1 или 2 другими признаками. Предложена технологическая карта оценки геморрагического компонента бронхиального секрета с выделением 3 степеней. В большинстве случаев ГЭС имел клинический эквивалент в виде кровохарканья или умеренно выраженного легочного кровотечения. Связи того или иного варианта ГЭС с конкретными нозологическими формами не выявлено.

Ключевые слова: пульмонология, бронхоскопия, неопухолевая неспецифическая патология легких, геморрагический эндобронхиальный синдром, геморрагический компонент бронхиального секрета.

Для цитирования: Штейнер М.Л., Жестков А.В., Биктагиров Ю.И. и др. Геморрагический эндобронхиальный синдром в пульмонологической практике: данные бронхоскопии. *Врач*. 2020; 31 (7): 36–40. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-06>

Несмотря на значительную проработанность эндобронхиальной пропедевтики, геморрагическим эндобронхиальным проявлениям, в частности, при неопухолевой патологии, уделено недостаточное внимание, особенно если они не сопровождаются выраженными клиническими проявлениями, то есть легочным