

УДК 616.24-001-036.12:578.834.1"COVID-19"]577.164.17

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-8-17

ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОГО С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

И.Я.Цеймах^{1,3}, Д.Е.Богачев^{1,3}, Г.И.Костюченко², А.Н.Мамаев², Т.А.Корнилова³, И.С.Шемякина¹,
А.Е.Цеймах¹, Я.Н.Шойхет¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40

²Краевое государственное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», 656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

³Краевое государственное учреждение здравоохранения «Городская больница №5, г. Барнаул», 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить влияние уровня сывороточного гомоцистеина на исходы лечения у больных с ассоциированным с COVID-19 поражением легких в зависимости от применения в комплексном лечении фолиевой кислоты. **Материалы и методы.** В открытое проспективное сравнительное исследование были включены 71 госпитализированный взрослый пациент с ассоциированным с COVID-19 поражением легких, не нуждавшийся в механической вентиляции легких. В основную группу включен 51 больной, получавший в комплексном лечении фолиевую кислоту 15 мг в сутки в фиксированной комбинации с пиридоксина гидрохлоридом и цианокобаламином. В группу сравнения вошли 20 пациентов, в терапии которых не применялась фолиевая кислота. **Результаты.** Применение фолиевой кислоты сопровождалось снижением концентрации сывороточного гомоцистеина на 2,120 (-0,230; 3,680) мкмоль/л ($p=0,004$). При построении модели логистической регрессии установлено влияние снижения сывороточного гомоцистеина (ОШ 1,289; 95%ДИ 1,026–1,620; $p=0,029$), генотипа метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T (ОШ 10,897; 95%ДИ 1,240–95,772; $p=0,031$) на достижение к 7-му дню госпитализации прекращения выделения РНК вируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей. Множественный линейный регрессионный анализ показал связь длительности гипоксемической дыхательной недостаточности, определяемой при показателе $SpO_2 \leq 93\%$, со степенью изменения сывороточной концентрации гомоцистеина после лечения, однонуклеотидными полиморфизмами метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T, метионинсинтазы MTR A2756G и метионинсинтазы редуктазы MTRR A66G, исходным объемом поражения легких $\geq 50\%$ по данным КТ, показателями D-димеров, С-реактивного белка, гемоглобина, тромбоцитов, сопутствующими гипертензивной болезнью, сахарным диабетом ($R=0,699$; $R^2=0,489$; $p=0,005$). **Заключение.** Динамика снижения уровня сывороточного гомоцистеина после лечения является важным предиктором прекращения выделения из дыхательных путей РНК вируса SARS-CoV-2 на 7-й день лечения, сокращения продолжительности гипоксемической дыхательной недостаточности у больных с поражением легких, связанным с инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, поражение легких, гипергомоцистеинемия, фолиевая кислота, однонуклеотидные полиморфизмы генов, MTHFR C677T.

IMPACT OF CORRECTION OF HOMOCISTEINEMIA ON CLINICAL OUTCOMES OF LUNG DAMAGE ASSOCIATED WITH COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION

Контактная информация

Ирина Яковлевна Цеймах, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, Россия, г. Барнаул, просп. Ленина, 40. E-mail: irintsei@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Irina Ya. Tseymakh, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pulmonology and Phthisiology, Altai State Medical University, 40 Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russian Federation. E-mail: irintsei@mail.ru

Для цитирования:

Цеймах И.Я., Богачев Д.Е., Костюченко Г.И., Мамаев А.Н., Корнилова Т.А., Шемякина И.С., Цеймах А.Е., Шойхет Я.Н. Влияние коррекции гомоцистеинемии на клинические исходы поражения легких, ассоциированного с коронавирусной инфекцией COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.8–17. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-8-17

For citation:

Tseimakh I.Ya., Bogachev D.E., Kostuchenko G.I., Mamaev A.N., Kornilova T.A., Shemyakina I.S., Tseimakh A.E., Shoiikhet Ya.N. Impact of correction of homocysteinemia on clinical outcomes of lung damage associated with COVID-19 coronavirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):8–17 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-8-17

I.Ya.Tseimakh^{1,3}, D.E.Bogachev^{1,3}, G.I.Kostuchenko², A.N.Mamaev², T.A.Kornilova³, I.S.Shemyakina¹,
A.E.Tseimakh¹, Ya.N.Shoikhet¹

¹Altai State Medical University, 40 Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russian Federation

²Altai Regional Clinical Hospital, 1 Lyapidevsky Str., Barnaul, 656045, Russian Federation

³Barnaul City Hospital No.5, 75 Zmeinogorsky tract, Barnaul, 656045, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To assess the effect of serum homocysteine levels on treatment outcomes in patients with COVID-19-associated lung damage, depending on the use of folic acid in complex treatment. **Materials and methods.** An open, prospective comparative study included 71 hospitalized adult patients with COVID-19-associated lung disease who did not require mechanical ventilation. The main group included 51 patients who received folic acid 15 mg per day in a complex treatment in a fixed combination with pyridoxine hydrochloride and cyanocobalamin. The comparison group included 20 patients in whose therapy folic acid was not used. **Results.** The use of folic acid was accompanied by a decrease in serum homocysteine concentration by 2.120 (-0.230; 3.680) $\mu\text{mol/L}$ ($p=0.004$). When constructing a logistic regression model, the effect of a decrease in serum homocysteine (OR 1.289; 95% CI 1.026–1.620; $p=0.029$), methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR C677T genotype (OR 10.897; 95% CI 1.240–95.772; $p=0.031$) on the achievement of 7th day of hospitalization, the cessation of isolation of SARS-CoV-2 virus RNA from the respiratory tract. Multiple linear regression analysis showed an association between the duration of hypoxemic respiratory failure, determined with $\text{SaO}_2 \leq 93\%$, with the degree of change in serum homocysteine concentration after treatment, single nucleotide polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR C677T, methionine synthase MTR A2756G and methionine synthase reductase MTRR A66G, initial volume of lung damage $\geq 50\%$ according to CT data, indicators of D-dimers, C-reactive protein, hemoglobin, platelets, concomitant hypertension, diabetes mellitus ($R=0.699$; $R^2=0.489$; $p=0.005$). **Conclusion.** The dynamics of the decrease in serum homocysteine after treatment is an important predictor of the cessation of isolation from the respiratory tract of the SARS-CoV-2 virus RNA on the 7th day of treatment, reducing the duration of hypoxemic respiratory failure in patients with lung damage associated with COVID-19 infection.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, lung injury, hyperhomocysteinemia, folic acid, single nucleotide gene polymorphisms, MTHFR C677T.

Коронавирус типа 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), впервые идентифицированный в г. Ухане (Китай) в 2019 г. и вызвавший пандемию коронавирусной инфекции (COVID-19), характеризуется в настоящее время высокой распространенностью, в ряде случаев длительным персистированием вируса в организме человека и пролонгированными симптомами воспаления, более тяжелым течением и рисками неблагоприятных исходов у больных с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом [1, 2].

Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что дисфункция эндотелия сосудов и опосредованная повреждением эндотелия коагулопатия являются одними из основных проявлений COVID-19, ассоциируются с более тяжелыми формами поражения легких и повышенным риском смерти [3, 4]. Важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и коагулопатии, помимо персистирования вируса в эндотелии сосудов, играют механизмы системного воспаления. Накопленные данные свидетельствуют о том, что метаболизм фолатов и одноуглеродных соединений в пораженных эпителиальных и эндотелиальных клетках, играющий важную роль в биосинтезе пуринов и ключевого клеточного антиоксиданта глутатиона, захватывается коронавирусом SARS-CoV-2 в процессах его репликации в пораженных клетках [5–7]. Нарушения одноуглеродного метаболизма, такие, как снижение сывороточного содержания фолата и витамина B12, увеличение сывороточного

уровня гомоцистеина, широко распространены у больных с инфекцией COVID-19. В наблюдательных клинических исследованиях продемонстрирована связь между степенью тяжести инфекции COVID-19 и возрастанием уровня сывороточного гомоцистеина [5–9]. Рядом исследователей отмечена связь носительства минорного аллеля однонуклеотидного полиморфизма Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы (SNP MTHFR C677T), участвующей в метаболизме фолиевой кислоты в организме человека, с повышенным риском не только гипергомоцистеинемии и ассоциированных сосудистых заболеваний, но и с более высокой заболеваемостью и летальностью от COVID-19. Установленное негативное влияние гипергомоцистеинемии на риски прогрессирования сосудистых поражений при различных заболеваниях и механизмы окислительного стресса, а также полученное в экспериментальных исследованиях подтверждение возможной гомоцистеин-индуцированной активации рецептора к ангиотензину II типа 1, позволяют рассматривать уровень гомоцистеина и полиморфные маркеры генов – участников фолатного метаболизма как потенциальные предикторы неблагоприятного течения заболевания у пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2.

Исследования влияния гомоцистеинемии и полиморфных маркеров генов – участников фолатного метаболизма на клинические исходы COVID-19 проводились в ограниченном объеме и в большинстве случаев имели наблюдательный характер.

Цель исследования – оценить влияние уровня сы-

вороточного гомоцистеина на исходы лечения у больных с ассоциированным с инфекцией COVID-19 поражением легких в зависимости от применения фиксированной комбинации фолиевой кислоты с пиридоксина гидрохлоридом и цианокобаламином.

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты открытого проспективного сравнительного исследования для оценки влияния применения в комплексной терапии фолиевой кислоты перорально в суточной дозе 15 мг на уровень сывороточного гомоцистеина и клинические исходы у больных с ассоциированным с COVID-19 поражением легких. Основными клиническими исходами считались длительность периода гипоксемической дыхательной недостаточности (определявшейся при показателе $\text{SaO}_2 \leq 93\%$), время достижения элиминации РНК вируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей. Фолиевая кислота применялась в составе фиксированной комбинации, содержащей в одной таблетке фолиевую кислоту 5 мг, цианокобаламин 6 мкг и пиридоксина гидрохлорид 4 мг. Проведение исследования было одобрено Комитетом по биомедицинской этике при Алтайском государственном медицинском университете (протокол №7 от 03.07.2020 г.). В исследование были включены госпитализированные пациенты в возрасте ≥ 18 лет, предоставившие информированное согласие на участие в исследовании, у которых был установлен диагноз COVID-19 путем выделения из верхних дыхательных путей РНК SARS-CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот и определено вирусное поражение легких по данным компьютерной томографии (КТ). Потребность в механической вентиляции легких, тяжелое нарушение функции почек или других органов были отнесены к критериям исключения из исследования. В основную группу вошли 51 пациент, предоставившие согласие на дополнительное применение в комплексе со стандартной терапией фолиевой кислоты с целью профилактики и коррекции нарушений фолатного метаболизма, остальные 20 больных были включены в группу сравнения. Средний возраст пациентов основной группы и группы сравнения был сопоставим – $60,4 \pm 11,1$ и $57,0 \pm 12,8$ лет, соответственно ($p=0,274$). В основной группе мужчин было 29 человек (56,9%), в группе сравнения – 7 человек (35,0%; $p=0,163$). Дыхательная недостаточность гипоксемического типа наблюдалась у 49 больных (92,2%) основной группы и 15 больных (75,0%; $p=0,118$) группы сравнения. В основной группе и группе сравнения преобладала гипоксемия I степени (устанавливавшаяся при показателе $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ и $\leq 93\%$), составившая 30 (58,8%) и 8 (40,0%) пациентов, соответственно ($p=0,244$), у остальных больных отмечена гипоксемия II степени ($\text{SaO}_2 \geq 75\%$ и $< 90\%$). При оценке тяжести состояния и клинических рисков по шкале NEWS (National Early Warning Score) [10] в основной группе и группе сравнения определены низкие клинические

риски (1-4 балла), соответственно, у 33 (64,7%) и 16 (80,0%) пациентов ($p=0,333$); средние клинические риски (5-6 баллов) у 18 (35,3%) и 4 (20,0%) больных, соответственно ($p=0,333$). Объем поражения легких оценивался по данным КТ с использованием «эмпирической» визуальной шкалы и составил $\geq 50\%$ в основной группе и группе сравнения, соответственно, у 12 человек (23,5%) и у 1 человека (5,0%; $p=0,141$). Группы больных были сопоставимы по коморбидным заболеваниям, преобладала гипертоническая болезнь – у 34 пациентов (66,7%) в основной группе и 14 (70,0%) больных в группе сравнения ($p=0,988$), сахарный диабет 2 типа наблюдался у 14 (27,5%) пациентов основной группы и у 4 больных (20,0%) группы сравнения ($p=0,726$), ожирение выявлено у 10 человек (19,6%) в основной группе и у 6 пациентов (30,0%) в группе сравнения ($p=0,530$).

Для определения референсных значений показателей активности воспаления, дисфункции эндотелия сосудов и коагулопатии была сформирована контрольная группа, включавшая 35 здоровых людей в возрасте $27,3 \pm 7,0$ лет, из которых 11 были мужчины и 24 – женщины.

Для оценки системного воспаления определялся С-реактивный белок (СРБ) иммунотурбидиметрическим методом с использованием реагентов «CRP4/Tina-quant C-Reactive Protein IV» и автоматических биохимических анализаторов Cobas c 311, Cobas c 501 (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Фолатный метаболизм оценивался по показателю сывороточного гомоцистеина, определяемого методом иммунохимического анализа с использованием реагентов «Architect Homocysteine» (Abbott GmbH & Co. KG, Германия). Определялись показатели коагулопатии, ассоциированной с повреждением и дисфункцией эндотелия: плазменное содержание антигена фактора фон Виллебранда (vWF:ag) оценивалось иммунологическим методом с применением тестовой системы «Siemens vWF Ag» (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия); хромогенным методом оценивались активность антитромбина III (АТ III) (реагенты «Berichrom Antithrombin III» Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия) и активность протеина С в плазме крови (реагенты «Berichrom Protein C» Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия). Определение концентрации фибриногена в плазме по Clauss (1957) выполнялось с применением коагулометра и реагентов фирмы «Технология–Стандарт» (Россия). Для определения плазменной концентрации D-димеров использовался иммунотурбидиметрический метод с применением реагентов «Innovance D-Dimer» (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия). Для определения показателей коагуляционными и хромогенными методами применялись автоматические коагулометры Sysmex CA-1500, Sysmex CS-2000i («Sysmex», Япония). Исследование полиморфных маркеров генов белков – участников фолатного и одноугле-

родного метаболизма проводилось с применением метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Выделение нуклеиновых кислот из образца крови выполнялось с помощью наборов «РеалБест экстракция 100» («Вектор-Бест», Россия). Амплификация с последующим анализом кривых плавления осуществлялась на амплификаторе CFX96 («Bio-Rad», США) с применением реагентов «РеалБест-Генетика Гемостаз MTR/MTRR/MTNFR» производства компании «Вектор-Бест» (Россия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ SigmaPlot 14.0. Для проверки гипотезы о нормальном распределении выборочных данных использовался критерий Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей Me (Q_1 ; Q_3). Для проверки нулевой гипотезы отсутствия различий между выборками применялся критерий Манна-Уитни для двух несвязанных выборок, критерий Вилкоксона – для двух связанных выборок. Сравнение частот качественных признаков проводилось с применением критерия χ^2 . Регрессионный анализ выполнялся для выявления наиболее важных независимых факторов, влияющих на зависимую переменную, в качестве которой выступали изучаемые исходы. Связь между независимой переменной и зависимым признаком оценивалась с помощью коэффициента регрессии и его стандартной ошибки ($\beta \pm m$), а при построении модели логистической регрессии также рассчитывалось отношение шансов и 95% доверительный интервал (ОШ; 95% ДИ). Множественный линейный регрессионный анализ применялся для оценки влияния нескольких независимых факторов на непрерывную зависимую переменную. Результаты оценки силы связи, специфичности и статистической значимости полученных уравнений регрессии представлялись соответственно в виде коэффициента множественной корреляции (R), коэффициента детерминации (R^2), критерия Фишера (F). Для прогнозирования вероятности причинно-следственной связи нескольких независимых факторов с бинарной зависимой переменной проводилось построение модели логистической регрессии с использованием процедуры включения и исключения предикторов посредством оценки статистики Вальда. Метод отношения правдоподобия использовался для оценки качества модели, при большем отношении правдоподобия определялась лучшая согласованность модели с выборочными данными. При проверке нулевой гипотезы критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05.

Результаты исследования

Включение в исследование госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 осуществлялось в период с 5 июля 2020 г. по 15 ноября 2020 г. Продол-

жительность инфекционного заболевания на момент госпитализации была одинаковой в основной группе и группе сравнения, составив соответственно 9,00 (6,00; 12,00) дней и 9,50 (7,00; 10,75) дней ($p=0,648$). Лечение больных в обеих изучаемых группах соответствовало актуальным временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации (версия 7 от 6 марта 2020 г. и версия 8 от 3 сентября 2020 г.) и не отличалось в основной группе и группе сравнения.

Изучаемые группы пациентов характеризовались сопоставимым увеличением уровня показателя воспаления (СРБ), маркера фолатного метаболизма сывороточного гомоцистеина, что сопровождалось сопоставимым в группах больных повышением плазменного содержания фактора фон Виллебранда (vWF:ag), фибриногена, D-димеров по сравнению с контрольными значениями до начала терапии (табл. 1). При оценке антикоагулянтного потенциала крови было установлено одинаковое в обеих группах больных увеличение активности протеина С. Значимых различий между группами больных по степени активности АТ III не наблюдалось, в основной группе этот показатель был незначительно ниже, чем в контрольной.

После лечения у пациентов достигалось значительное снижение уровня СРБ и умеренное снижение плазменной концентрации фибриногена, сопоставимые в основной группе и группе сравнения (табл. 2). При этом сохранялись признаки коагулопатии, маркером которой были отсутствие динамических изменений уровней фибриногена, vWF:ag; сохранялась умеренно повышенная активность протеина С, отсутствовала динамика активности АТ III в обеих группах пациентов. Обращает внимание, что проводившаяся в основной группе больных коррекция фолатного метаболизма сопровождалась снижением сывороточной концентрации гомоцистеина на 2,120 (-0,230; 3,680) мкмоль/л ($p=0,004$) после лечения, в группе сравнения динамического изменения этого показателя не наблюдалось.

Для выявления факторов, влияющих на достижение отрицательного результата оценки выделения РНК вируса SARS-CoV-2 к 7-му дню госпитализации, выполнен логистический регрессионный анализ (табл. 3). Полученная модель показала увеличение вероятности прекращения выделения РНК коронавируса SARS-CoV-2 к 7-му дню госпитализации у больных с ассоциированным с COVID-19 поражением легких при снижении после лечения уровня сывороточного гомоцистеина, SNP MTHFR C677T. Включение в регрессионную модель показателей СРБ, D-димеров, гемоглобина, количества тромбоцитов, КТ-объема поражения легких, мужского пола, коморбидных гипертонической болезни и сахарного диабета улучшали согласованность модели с выборочными данными.

Таблица 1

Показатели воспаления, дисфункции эндотелия сосудов и коагулопатии у больных с ассоциированным с инфекцией COVID-19 поражением легких до лечения

Показатели	Контрольная группа (n=35)	Группы больных		
		основная (n=51)	сравнения (n=20)	p
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
СРБ, мг/л	4,120 (2,140; 5,230)	69,940 (43,630; 112,240)***	41,240 (22,730; 71,583)***	0,053
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,300 (6,750; 9,800)	9,960 (7,76; 11,980)*	8,155 (6,260; 12,958)	0,225
vWF:ag, %	123,000 (104,700; 138,700)	359,250 (267,100; 427,625)***	337,100 (228,450; 491,850)***	0,387
Активность АТ III, %	100,900 (95,100; 106,600)	94,250 (83,700; 108,000)*	108,000 (97,100; 113,200)	0,063
D-димер, мг/л	0,080 (0,060; 0,101)	0,835 (0,492; 1,207)***	0,400 (0,240; 0,775)***	0,020
Фибриноген, г/л	2,600 (2,400; 3,000)	3,800 (3,175; 4,400)***	3,800 (2,800; 4,550)***	0,927
Активность протеина С, %	106,000 (95,100; 118,300)	127,550 (104,050; 150,000)***	122,600 (104,800; 150,000)**	0,846

Примечание: статистическая значимость различий с контрольной группой: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Таблица 2

Изменение показателей воспаления, дисфункции эндотелия сосудов и коагулопатии у больных с ассоциированным с инфекцией COVID-19 поражением легких в динамике после лечения

Показатели	Группы больных		
	до лечения	после лечения	p
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
Основная группа (n=51)			
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,960 (7,793; 11,945)	8,010 (6,352; 9,765)	0,004
vWF:ag, %	359,250 (267,100; 427,625)	337,300 (267,000; 466,900)	0,831
Активность АТ III, %	94,250 (83,700;108,000)	99,000 (93,175; 108,525)	0,185
Фибриноген, г/л	3,800 (3,175; 4,400)	3,500 (2,225; 4,000)	0,014
Активность протеина С, %	127,550 (104,050; 150,000)	127,750 (114,900; 150,000)	0,569
СРБ, мг/л	69,940 (43,630; 112,240)	11,530 (3,970; 38,980)	<0,001
D-димер, мг/мл	0,835 (0,492; 1,207)	0,725 (0,348; 1,832)	0,839
Группа сравнения (n=20)			
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,155 (6,310; 12,535)	10,325 (7,385; 11,985)	0,310
vWF:ag, %	337,100 (228,450; 491,850)	247,500 (201,700; 441,600)	0,448
Активность АТ III, %	108,000 (97,100; 113,200)	105,100 (92,100; 108,300)	0,221
Фибриноген, г/л	3,800 (2,800; 4,550)	2,900 (2,500; 3,750)	0,085
Активность протеина С, %	122,600 (104,800; 150,000)	133,900 (121,850; 150,000)	0,136
СРБ, мг/л	41,240 (22,730; 71,583)	7,395 (3,29; 28,892)	<0,001
D-димер, мг/мл	0,400 (0,240; 0,775)	0,450 (0,295; 1,435)	0,472

Таблица 3

Параметры и характеристика модели логистической регрессии для оценки предикторов прекращения выделения из дыхательных путей РНК вируса SARS-CoV-2 к 7-му дню госпитализации у больных с поражением легких, связанным инфекцией COVID-19

Показатели	$\beta \pm m$	ОШ (95%ДИ)	χ^2 Вальда	p Вальда
Изменение концентрации сывороточного гомоцистеина после лечения, мкмоль/мл	0,254±0,116	1,289 (1,026–1,620)	4,763	0,029
MTHFR C677T гетерозигота	2,388±1,109	10,897 (1,240–95,772)	4,639	0,031
СРБ, до лечения, мг/л	0,00766±0,00819	1,008 (0,992–1,024)	0,875	0,349
Д- димер, до лечения, мг/л	0,118±0,169	1,126 (0,808–1,567)	0,490	0,484
Гемоглобин, до лечения, г/л	0,0437±0,0260	1,045 (0,993–1,099)	2,824	0,093
Тромбоциты, до лечения, 10^9 /л	0,00141±0,00457	1,001 (0,992–1,010)	0,0950	0,758
Объем поражения легких $\geq 50\%$ по данным КТ, до лечения	-0,770±1,130	0,463 (0,051–4,240)	0,464	0,496
Мужской пол	0,557±0,946	1,745 (0,273–11,151)	0,346	
Гипертоническая болезнь	1,603±1,152	4,968 (0,520–47,469)	1,938	0,164
Сахарный диабет 2 типа	-0,465±0,959	0,628 (0,096–4,117)	0,235	0,628
Константа	-11,219±4,815	0,0000134 (0,00000000107–0,168)	5,428	0,020
<p>Модель полностью: $\text{Logit } P = -11,219 + (0,0437 * \text{Гемоглобин (г/л)}) + (0,254 * \text{Динамика снижения уровня гомоцистеина (мкмоль/мл)}) + (0,00766 * \text{С-реактивный белок (мг/л)}) + (0,118 * \text{Д-димер (мг/л)}) + (1,603 * \text{Гипертоническая болезнь}) - (0,465 * \text{Сахарный диабет 2 типа}) + (2,388 * \text{MTHFR (C677-T) гетерозигота}) - (0,770 * \text{Объем поражения легких более 50\% по данным КТ}) + (0,00141 * \text{Тромбоциты (10}^9\text{/л)}) + (0,557 * \text{Мужской пол})$</p> <p>Тест отношения правдоподобия пройден: 11,223 ($P = 0,340$)</p> <p>$-2 * \text{Log(Likelihood)} = 44,263$</p>				

Для установления предикторов продолжительности гипоксемической дыхательной недостаточности была создана модель множественного линейного регрессионного анализа (табл. 4). Показано сильное, умеренно специфичное влияние на продолжительность гипоксемической дыхательной недостаточности (коэффициент множественной корреляции $R=0,699$; коэффициент детерминации $R^2=0,489$; $p=0,005$) комплекса факторов, среди которых основной вклад имели снижение сывороточной концентрации гомоцистеина после лечения, SNP MTHFR C677T и другие полиморфные маркеры генов белков – участников фолатного и одноуглеродного метаболизма, снижения плазменного содержания D-димеров.

В исследовании E.Meisel et al. [11] у госпитализированных в период с января 2020 по ноябрь 2020 гг. больных COVID-19 снижение уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови было определено в 11,4% слу-

чаев. Однако в этом исследовании не было выявлено связи между уровнями фолиевой кислоты в сыворотке крови и клиническими исходами. В систематическом обзоре G.Carpene et al. [12] различия между средними значениями гомоцистеина сыворотки крови у пациентов с нетяжелой и тяжелой формами COVID-19 составили 1,26-2,25 мкмоль/л, что соответствовало совокупной разнице примерно 1,2 мкмоль/л ($p=0,011$). В ряде исследований так же установлена связь между увеличением уровня сывороточного гомоцистеина и степенью тяжести инфекции COVID-19 [13]. В.М.Шмелева и соавт. [14] обращали внимание на увеличение риска тромботических и тромбоэмболических осложнений в 3-5 раз при увеличении уровня сывороточного гомоцистеина $>13,5$ мкмоль/л и в 1,3-2,0 раза – при сывороточном содержании гомоцистеина в диапазоне 10,6-13,5 мкмоль/л.

Таблица 4

Параметры и характеристика модели множественного линейного регрессионного анализа для оценки факторов, влияющих на длительность гипоксемической дыхательной недостаточности ($\text{SaO}_2 \leq 93\%$) у госпитализированных больных с поражением легких, ассоциированным с инфекцией COVID-19

Показатели	$\beta \pm m$	p
Изменение концентрации сывороточного гомоцистеина после лечения, мкмоль/мл	0,997 \pm 0,237	<0,001
MTHFR C677T гетерозигота	5,620 \pm 2,307	0,019
MTHFR T677T гомозигота	-4,094 \pm 2,390	0,094
MTR A2756G гетерозигота	2,927 \pm 2,172	0,185
MTR G2756G гомозигота	-4,193 \pm 4,284	0,333
MTRR A66G гетерозигота	4,524 \pm 2,437	0,071
MTRR G66G гомозигота	1,221 \pm 2,416	0,616
Д- димер, мг/л	-1,368 \pm 0,476	0,006
Объем поражения легких $\geq 50\%$ по данным КТ	3,856 \pm 2,294	0,100
Гипертоническая болезнь	3,171 \pm 2,113	0,141
Сахарный диабет 2 типа	-0,229 \pm 2,257	0,920
Гемоглобин, г/л	0,0717 \pm 0,0500	0,159
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	-0,00889 \pm 0,0111	0,428
С- реактивный белок (мг/л)	0,0199 \pm 0,0185	0,289
Constant	-4,533 \pm 8,579	0,600
R=0,699; R²=0,489; F=2,798; p=0,005		

Обсуждение результатов исследования

В настоящем исследовании изучены особенности ассоциированной с COVID-19 коагулопатии, гомоцистеинемии и показана роль коррекции нарушений фолатного метаболизма и факторов тромбогенного риска в купировании гипоксемии у больных с поражением легких, не нуждающихся в высокопоточной назальной кислородотерапии или механической вентиляции легких. Типичными проявлениями ассоциированной с COVID-19 коагулопатии, описываемыми и другими авторами, были изменения показателей эндотелиальной дисфункции и системного воспаления – значительное повышение С-реактивного белка, фактора фон Виллебранда, сывороточного гомоцистеина при умеренном увеличении плазменной концентрации D-димеров [15]. В нашем исследовании до начала терапии уровень сывороточного гомоцистеина $>10,5$ мкмоль/л наблюдался у 27 человек (38%) из 71 включенных в исследование больных. В настоящем исследовании впервые установлено влияние степени снижения сывороточного уровня гомоцистеина в результате коррекции фолатного метаболизма, в комплексе с рядом других факторов риска сосудистых поражений, на сокращение продолжительности гипоксемии у больных с поражением легких, ассоциированным с COVID-19. Полученные результаты

согласуются с данными ряда наблюдательных клинических исследований, обнаруживающими связь между степенью увеличения уровня сывороточного гомоцистеина и тяжестью инфекционного заболевания COVID-19, определяющими значение носительства минорного аллеля Т гена MTHFR (C677T) и увеличение плазменной концентрации D-димеров, как предикторов неблагоприятных исходов у больных с поражением легких при коронавирусной инфекции [5–7]. Необходимо отметить, что гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа явились важными коморбидными факторами, усиливающими влияние нарушений фолатного метаболизма и гомоцистеинемии на длительность гипоксемии у этой категории пациентов, что согласовывается с данными ряда исследователей о неблагоприятном влиянии заболеваний системы кровообращения и сахарного диабета на исходы COVID-19 [16].

Закключение

Применение фолиевой кислоты 15 мг в сутки в виде фиксированной комбинации в одной таблетке для орального приема фолиевой кислоты 5 мг, цианокобаламина 6 мкг и пиридоксина гидрохлорида 4 мг позволяет достигнуть снижения сывороточной

концентрации гомоцистеина на 2,120 (-0,230; 3,680) мкмоль/л у больных с поражением легких, ассоциированным с инфекцией COVID-19.

Динамика снижения уровня сывороточного гомоцистеина после лечения у этой категории пациентов является значимым предиктором прекращения выделения из дыхательных путей РНК вируса SARS-CoV-2 к 7-му дню терапии, сокращения продолжительности гипоксемической дыхательной недостаточности с показателем $\text{SaO}_2 \leq 93\%$ в покое при дыхании атмосферным воздухом. Важную роль в реализации механизмов влияния методов коррекции фолатного метаболизма на уровень гомоцистеина и изученные исходы лечения оказывает носительство минорного аллеля Т однонуклеотидного полиморфизма гена

фермента – участника фолатного и одноуглеродного метаболизма метилентетрагидрофолатредуктазы – SNP MTHFR C677T, содержание в плазме крови D-димеров до начала терапии.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.8–20. EDN: NUVVSK. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-82-8-20>
2. Fjelltvit E.B., Blomberg B., Kuwelker K., Zhou F., Onyango T.B., Brokstad K.A., Elyanow R., Kaplan I.M., Tøndel C., Mohn K.G.I., Özgümüş T., Cox R.J., Langeland N.; Bergen COVID-19 Research Group. Symptom burden and immune dynamics 6 to 18 months following mild severe acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (SARS-CoV-2): a case-control study // Clin. Infect. Dis. 2023. Vol.76, Iss.3. P.e60–e70. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac655>
3. Joffre J., Rodriguez L., Matthay Z.A., Lloyd E., Fields A.T., Bainton R.J., Kurien P., Sil A., Calfee C.S., Woodruff P.G., Erle D.J., Hendrickson C., Krummel M.F., Langelier C.R., Matthay M.A., Kornblith L.Z., Hellman J.; COVID-19 Multi-Phenotyping for Effective Therapies (COMET) Consortium; COVID-19 Associated Coagulopathy, Inflammation, and Thrombosis (Co-ACIT) Study Group. COVID-19-associated lung microvascular endotheliopathy: a «from the bench» perspective // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2022. Vol.206, Iss.8. P.961–972. <https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1774oc>
4. Cacciola R., Gentilini Cacciola E., Vecchio V., Cacciola E. Cellular and molecular mechanisms in COVID-19 coagulopathy: role of inflammation and endotheliopathy // J. Thromb. Thrombolysis. 2022. Vol.53, Iss.2. P.282–290. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02583-4>
5. Perla-Kaján J., Jakubowski H. COVID-19 and one-carbon metabolism // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol.23, Iss.8. Article number: 4181. <https://doi.org/10.3390/ijms23084181>
6. Esse R., Barroso M., Tavares de Almeida I., Castro R. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol.20, Iss.4. Article number: 867. <https://doi.org/10.3390/ijms20040867>
7. Ponti G., Pastorino L., Manfredini M., Ozben T., Oliva G., Kaleci S., Iannella R., Tomasi A. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence // J. Clin. Lab. Anal. 2021. Vol.35, Iss.7. Article number: e23798. <https://doi.org/10.1002/jcla.23798>
8. Амелина И.П., Соловьева Э.Ю. Окислительный стресс и воспаление как звенья одной цепи у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2019. Т.119, №4. С.106–114. EDN: CKZGTG. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041106>
9. Li T., Yu B., Liu Z., Li J., Ma M., Wang Y., Zhu M., Yin H., Wang X., Fu Y., Yu F., Wang X., Fang X., Sun J., Kong W. Homocysteine directly interacts and activates the angiotensin II type I receptor to aggravate vascular injury // Nat. Commun. 2018. Vol.9, Iss.1. Article number: 11. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02401-7>
10. Kostakis I., Smith G.B., Prytherch D., Meredith P., Price C., Chauhan A.; Portsmouth Academic Consortium For Investigating COVID-19 (PACIFIC-19). The performance of the National Early Warning Score and National Early Warning Score 2 in hospitalised patients infected by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // Resuscitation. 2021. Vol.159. P.150–157. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.10.039>
11. Meisel E., Efros O., Bleier J., Beit Halevi T., Segal G., Rahav G., Leibowitz A., Grossman E. Folate levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 // Nutrients. 2021. Vol.13, Iss.3. Article number: 812. <https://doi.org/10.3390/nu13030812>
12. Carpena G., Negrini D., Henry Brandon M., Montagnana M., Lippi G. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review // Diagnosis. 2022. Vol.9, Iss.3. P.306–310. <https://doi.org/10.1515/dx-2022-0042>
13. Keskin A., Ustun G.U., Aci R., Duran U. Homocysteine as a marker for predicting disease severity in patients with

COVID-19 // *Biomark. Med.* 2022. Vol.16, Iss.7. P.559–568. <https://doi.org/10.2217/bmm-2021-0688>

14. Шмелева В.М., Папаян Л.П., Салтыкова Н.Б., Каргин В.Д., Капустин С.И., Блинов М.Н., Гуржий А.А., Смирнова О.А., Головина О.Г. Клинико-лабораторная диагностика и лечение тромбофилии, обусловленной гипергомоцистеинемией. Медицинская технология. СПб: РосНИИГТ ФМБА, 2015. 34 с.

15. Lorini F.L., Di Matteo M., Gritti P., Grazioli L., Benigni A., Zacchetti L., Bianchi I., Fabretti F., Longhi L. Coagulopathy and COVID-19 // *Eur. Heart J. Suppl.* 2021. Vol.23, Suppl.E. P.E95–E98. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab100>

16. Hayden M.R., Tyagi S.C. Impaired folate-mediated one-carbon metabolism in type 2 diabetes, late-onset Alzheimer's disease and long COVID // *Medicina (Kaunas)*. 2021. Vol.58, Iss.1. Article number: 16. <https://doi.org/10.3390/medicina58010016>

REFERENCES

1. Kolosov V.P., Manakov L.G., Polyanskaya E.V., Perelman J.M. [Impact of the COVID-19 pandemic on mortality dynamics in the Far Eastern Federal District]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):8–20 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-82-8-20>

2. Fjelltvæit E.B., Blomberg B., Kuwelker K., Zhou F., Onyango T.B., Brokstad K.A., Elyanow R., Kaplan I.M., Tøndel C., Mohn K.G.I., Özgümüş T., Cox R.J., Langeland N.; Bergen COVID-19 Research Group. Symptom burden and immune dynamics 6 to 18 months following mild Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (SARS-CoV-2): a case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 2023; 76(3):e60–e70. doi: 10.1093/cid/ciac655

3. Joffe J., Rodriguez L., Matthay Z.A., Lloyd E., Fields A.T., Bainton R.J., Kurien P., Sil A., Calfee C.S., Woodruff P.G., Erle D.J., Hendrickson C., Krummel M.F., Langelier C.R., Matthay M.A., Kornblith L.Z., Hellman J.; COVID-19 Multi-Phenotyping for Effective Therapies (COMET) Consortium; COVID-19 Associated Coagulopathy, Inflammation, and Thrombosis (Co-ACIT) Study Group. COVID-19-associated lung microvascular endotheliopathy: a «from the bench» perspective. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206(8):961–972. <https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1774oc>

4. Cacciola R., Gentilini Cacciola E., Vecchio V., Cacciola E. Cellular and molecular mechanisms in COVID-19 coagulopathy: Role of inflammation and endotheliopathy. *J. Thromb. Thrombolysis* 2021; 53(2):282–290. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02583-4>

5. Perla-Kaján J., Jakubowski H. COVID-19 and one-carbon metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(8):4181. <https://doi.org/10.3390/ijms23084181>

6. Esse R., Barroso M., Tavares de Almeida I., Castro R. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(4): 867. <https://doi.org/10.3390/ijms20040867>

7. Ponti G., Pastorino L., Manfredini M., Ozben T., Oliva G., Kaleci S., Iannella R., Tomasi A. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence. *J. Clin. Lab. Anal.* 2021; 35(7):e23798. <https://doi.org/10.1002/jcla.23798>

8. Amelina I.P., Solovieva E.Y. [Oxidative stress and inflammation as links in a chain in patients with chronic cerebrovascular diseases]. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im S.S.Korsakova* 2019; 119(4):106–114 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041106>. PMID: 31156231.

9. Li T., Yu B., Liu Z., Li J., Ma M., Wang Y., Zhu M., Yin H., Wang X., Fu Y., Yu F., Wang X., Fang X., Sun J., Kong W. Homocysteine directly interacts and activates the angiotensin II type I receptor to aggravate vascular injury. *Nat. Commun.* 2018; 9(1):11. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02401-7>

10. Kostakis I., Smith G.B., Prytherch D., Meredith P., Price C., Chauhan A.; Portsmouth Academic Consortium For Investigating COVID-19 (PACIFIC-19). The performance of the National Early Warning Score and National Early Warning Score 2 in hospitalised patients infected by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Resuscitation* 2021; 159:150–157. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.10.039>

11. Meisel E., Efros O., Bleier J., Beit Halevi T., Segal G., Rahav G., Leibowitz A., Grossman E. Folate levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *Nutrients* 2021; 13(3):812. <https://doi.org/10.3390/nu13030812>

12. Carpena G., Negrini D., Henry Brandon M., Montagnana M., Lippi G. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review. *Diagnosis* 2022; 9(3):306–310. <https://doi.org/10.1515/dx-2022-0042>

13. Keskin A., Ustun G.U., Aci R., Duran U. Homocysteine as a marker for predicting disease severity in patients with COVID-19. *Biomark. Med.* 2022; 16(7):559–568. <https://doi.org/10.2217/bmm-2021-0688>

14. Shmeleva V.M., Papayan L.P., Saltykova N.B., Kargin V.D., Kapustin S.I., Blinov M.N., Gurzhiy A.A., Smirnova O.A., Golovina O.G. [Clinical and laboratory diagnostics and treatment of thrombophilia caused by hyperhomocysteinemia: Medical technology]. St. Petersburg: RosNIIGT FMBA; 2015 (in Russian).

15. Lorini F.L., Di Matteo M., Gritti P., Grazioli L., Benigni A., Zacchetti L., Bianchi I., Fabretti F., Longhi L. Coagulopathy and COVID-19. *Eur. Heart J. Suppl.* 2021; 23(Suppl.E):E95–E98. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab100>

16. Hayden M.R., Tyagi S.C. Impaired folate-mediated one-carbon metabolism in type 2 diabetes, late-onset Alzheimer's disease and long COVID. *Medicina (Kaunas)* 2021; 58(1):16. <https://doi.org/10.3390/medicina58010016>

Информация об авторах:

Ирина Яковлевна Цеймах, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: irintsei@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9978-5156>

Дмитрий Евгеньевич Богачев, ассистент кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: rt3024@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6906-0069>

Геннадий Иванович Костюченко, д-р мед. наук, профессор, зав. отделом, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»; e-mail: gkostyuchenko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4435-6290>

Андрей Николаевич Мамаев, д-р мед. наук, зав. лабораторией гемостаза, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»; e-mail: amamaev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3313-7295>

Татьяна Александровна Корнилова, зав. отделением пульмонологии, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница №5, г. Барнаул»; e-mail: takkorn@rambler.ru

Ирина Сергеевна Шемякина, ассистент кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: irini7altay@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3999-4490>

Александр Евгеньевич Цеймах, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: alevtsei@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1199-3699>

Яков Нахманович Шойхет, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: starok100@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Author information:

Irina Ya. Tseymakh, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pulmonology and Phthysiology, Altai State Medical University; e-mail: irintsei@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9978-5156>

Dmitry E. Bogachev, MD, Assistant of the Department of Pulmonology and Phthysiology, Altai State Medical University; e-mail: rt3024@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6906-0069>

Gennady I. Kostyuchenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department, Altai Regional Clinical Hospital; e-mail: gkostyuchenko@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4435-6290>

Andrey N. Mamaev, MD, PhD, DSc (Med.), Head of the Laboratory of Hemostasis, Altai Regional Clinical Hospital; e-mail: amamaev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3313-7295>

Tatyana A. Kornilova, MD, Head of the Pulmonology Department, Barnaul City Hospital No.5; e-mail: takkorn@rambler.ru

Irina S. Shemyakina, MD, Assistant of the Department of Pulmonology and Phthysiology, Altai State Medical University; e-mail: irini7altay@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3999-4490>

Alexander E. Tseimakh, MD, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery named after Professor I.I.Neimark, Altai State Medical University; e-mail: alevtsei@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1199-3699>

Yakov N. Shoikhet, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Surgery named after Professor I.I.Neimark, Altai State Medical University; e-mail: starok100@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Поступила 16.01.2023
Принята к печати 03.02.2023

Received January 16, 2023
Accepted February 03, 2023