

УДК 616.24-008.811.6-036.12:612.116.2]612.351.5

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-35-40

## ИЗМЕНЕНИЕ ПЕЧЕНОЧНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ВИТАМИН-В12-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

А.Н.Жекотов<sup>1</sup>, В.Н.Котельников<sup>1,3</sup>, Б.И.Гельцер<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Дальневосточный федеральный университет», Школа Медицины, 690920, г. Владивосток, о. Русский,  
пос. Аякс, 10

<sup>3</sup>Дальневосточный филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный  
научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской  
Федерации, 690080, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100 Д

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Измененная гемодинамика в печени ассоциируется с облигатным проявлением гипоксического стресса, влияющего на функциональный статус больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), что важно учитывать у лиц с коморбидной патологией. **Цель.** Изучение особенностей печеночного кровотока у больных ХОБЛ с витамин-В12-дефицитной анемией. **Материалы и методы.** Проведено обследование 58 больных ХОБЛ, средний возраст составил 50,1±3,5 лет, анамнез курения 21,6±2,1 пачка/лет. Пациенты были разделены на две группы: в 1 группу вошли 30 больных ХОБЛ без анемии, во 2 группу 28 больных с сопутствующей витамин-В12-дефицитной анемией. **Результаты.** Установлено, что во 2 группе больных отмечалось снижение на 13,8% соотношения линейной скорости портального потока и диаметра воротной вены (Т-критерий Вилкоксона,  $p=0,01$ ), что ассоциируется с «застойными» явлениями кровотока в печени. При этом функциональные показатели кровотока в гепатальном бассейне кровеносного русла у больных 1 группы практически не отличались от показателей здоровых лиц (Mann-Whitney U Test,  $p=0,1$ ). **Заключение.** Наличие витамин-В12-дефицитной анемии у больных ХОБЛ инициирует неблагоприятные изменения показателей кровотока в печени, что следует учитывать при стратификации риска данной категории больных.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, печеночная гемодинамика, витамин-В12-дефицитная анемия.

## CHANGES IN HEPATIC BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND VITAMIN B12 DEFICIENCY ANEMIA

A.N.Zhekotov<sup>1</sup>, V.N. Kotelnikov<sup>1,3</sup>, B.I.Geltser<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pacific State Medical University, 2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation

<sup>2</sup>Far Eastern Federal University, School of Medicine, 10 Ajax Bay, FEFU Campus, Building 25, Russky Island,  
Vladivostok, 690920, Russian Federation

<sup>3</sup>Far Eastern Branch of Research and Testing Institute of Military Medicine, 100D Borisenko Str., Vladivostok, 690080,  
Russian Federation

### Контактная информация

Андрей Николаевич Жекотов, преподаватель кафедры медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2. E-mail: bzd\_tgmu@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Andrey N. Zhekotov, Assistant of the Department of Disaster Medicine and Life Safety, Pacific Medical University, 2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation. E-mail: bzd\_tgmu@mail.ru

### Для цитирования:

Жекотов А.Н., Котельников В.Н., Гельцер Б.И. Изменение печеночного кровотока у пациентов с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и витамин-В12-дефицитной анемии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.35–40. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-35-40

### For citation:

Zhekotov A.N., Kotelnikov V.N., Geltser B.I. Changes in hepatic blood flow in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and vitamin B12 deficiency anemia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):35–40 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-35-40

**SUMMARY. Introduction.** Altered hemodynamics in the liver is associated with an obligate manifestation of hypoxic stress that affects the functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is important to consider in patients with comorbid pathology. **Aim.** The study of the characteristics of hepatic blood flow in patients with COPD with vitamin B12 deficiency anemia. **Materials and methods.** 58 patients with COPD were examined, mean age was  $50.1 \pm 3.5$  years, smoking history was  $21.6 \pm 2.1$  pack/years. The patients were divided into two groups: group 1 included 30 COPD patients without anemia, group 2 included 28 patients with concomitant vitamin B12 deficiency anemia. **Results.** It was found that in the 2nd group of patients there was a decrease by 13.8% in the ratio of the linear velocity of the portal flow and the diameter of the portal vein (Wilcoxon T-test,  $p=0.01$ ), which is associated with “stagnant” phenomena of blood flow in the liver. At the same time, the functional parameters of blood flow in the hepatic pool of the bloodstream in patients of group 1 practically did not differ from those of healthy individuals (Mann-Whitney U Test,  $p=0.1$ ). **Conclusion.** The presence of vitamin B12 deficiency anemia in patients with COPD initiates adverse changes in liver blood flow, which should be taken into account when stratifying the risk of this category of patients.

*Key words:* chronic obstructive pulmonary disease, hepatic hemodynamics, vitamin B12 deficiency anemia.

Известно, что коморбидная патология в клинической практике представляет собой наиболее сложную область, как при проведении диагностического поиска, так и определении тактики лечения больных [1]. При этом хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших причин смертности населения во всём мире. По данным Российского респираторного общества, в стране регистрируется более 19 млн больных ХОБЛ. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек [2, 3].

Одним из основных патофизиологических механизмов при ХОБЛ является формирование и дальнейшее усиление респираторной гипоксии, приводящей к снижению насыщения и содержания кислородом артериальной крови, развивается артериальная гипоксемия [4]. В основе развития данного синдрома лежит длительный воспалительный процесс в бронхиальном дереве, инициирующий прогрессирующее уменьшение жизненной емкости легких, альвеолярной вентиляции, сокращение диффузионной поверхности легких. При эффективном включении компенсаторных механизмов, направленных на сохранение нормального напряжения, насыщения и содержания кислорода в артериальной крови, респираторная гипоксия компенсируется [5]. После истощения этих механизмов развивается циркуляторная гипоксия, далее – тканевая гипоксия.

Коморбидность ХОБЛ и витамин-В12-дефицитной анемии (ВБДА) периодически встречается в клинике внутренних болезней. Сочетание этих заболеваний усугубляет общую гипоксию, суммируя к респираторному механизму гемический (кровяной) тип гипоксии, возникающий в результате уменьшения эффективной кислородной емкости крови и, следовательно, ее кислород-транспортной функции [6]. Главными патофизиологическими звеньями снижения кислородной емкости крови являются уменьшение содержания гемоглобина в единице объема крови и в полном объеме вследствие ВБДА, обуславливающей нарушение костномозгового кроветворения.

В последнее время появились единичные сообщения о глубоких изменениях паренхимы печени при ВБДА [7], что объясняется митохондриальной недостаточностью гепатоцитов, возникающей при недостатке

витамина В12 [8]. Одновременно наступает гипоксия гепатоцитов и нарушение гуморальной регуляции гомеостаза организма на фоне циркуляторных расстройств регионарного кровотока печени.

Целью исследования явилось изучение особенностей печеночного кровотока у больных ХОБЛ с витамин-В12-дефицитной анемией.

#### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 68 пациентов с ХОБЛ, преимущественно мужчин (88,4%). Средний возраст больных составил  $51,9 \pm 3,5$  лет, анамнез курения –  $21,6 \pm 2,9$  пачка/лет. Все пациенты были разделены на две группы: в группу 1 вошли 30 больных ХОБЛ без анемии, в группу 2 вошли 28 пациентов с ВБДА легкой (38%), средней (50%) и тяжелой (12%) степенью тяжести, длительностью течения  $5,2 \pm 0,5$  лет. Диагностику ХОБЛ осуществляли с учетом критериев постановки диагноза рабочей группы GOLD [2] и Федеральных клинических рекомендаций ХОБЛ [3]. Диагноз ВБДА был верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями 2020 г. на основании характерной клинической картины (сочетание признаков анемического синдрома, поражения желудочно-кишечного тракта и признаков фуникулярного миелоза) и лабораторных данных (анемия гиперхромного характера, макроцитоз, мегалоцитоз эритроцитов, мегалобластический тип кроветворения). Миелограмма исследовалась в 100% случаев [9]. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых лиц.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с международными и федеральными правилами клинической практики и одобрения Комитета по биомедицинской этике Тихоокеанского государственного медицинского университета. Все пациенты и здоровые лица подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, им проводилось полное клинико-лабораторное и инструментальное исследование.

Региональный кровоток в печени определялся при УЗИ доплерографическим методом с использованием импульсно- и постоянно-волнового режимов с регистрацией кривой смещения доплеровского спектра ча-

стот синхронно с мониторным отведением ЭКГ, цветового и энергетического картирования по общепринятой методике [10]. Регистрировались следующие показатели: диаметр воротной вены (ДВВ); площадь сечения воротной вены (ПСВВ); максимальная ( $V_{\max}$ ), средняя и минимальная линейная скорости потока. Также в формате кардиосовместимой доплерографии рассчитывались: индекс объемного кровотока в воротной вене за 1 мин ( $\text{ИОКВВ} = 1,055 \cdot \text{ПСВВ} \cdot V_{\max} \cdot 60 / \text{площадь поверхности тела}$ ); «индекс застоя» – отношение линейной скорости потока к диаметру воротной вены ( $V_{\max}/\text{ДВВ}$ ), объем венозного возврата ( $\text{VoBV}$ ), отношение  $\text{VoBV} \%$  к минутному объему сердца (МОС).

Тип центральной гемодинамики оценивали методом ЭхоКГ с помощью соотношения индексов удельного периферического сосудистого сопротивления (УПСС) в обоих кругах кровообращения и ударных индексов (УИ) левого и правого желудочков по данным постоянно-волновой доплерографии. Выделяли: нормокинетический тип со значением УИ 33–45 мл/м<sup>2</sup>; гиперкинетический тип – УИ более 45 мл/м<sup>2</sup>; гипоккинетический тип – УИ менее 33 мл/м<sup>2</sup>.

Функцию внешнего дыхания исследовали на спирографе Spiroset 3000 (Германия) по стандартной методике, регистрировали объем форсированного выдоха за 1-ю сек ( $\text{ОФВ}_1$ ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), индекс Тиффно (ИТ).

Полученные результаты и их статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 7.0. Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в анализируемых группах осуществляли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и критерия согласия Пирсона  $\chi^2$ . Анализ данных выполнялся с помощью описательных статистик:  $M_e$ ; 95% доверительный интервал; показатели средней выборки; математической ошибки средней выборки. Межгрупповой сравнительный анализ проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Показатель взаимосвязи между исследованными критериями для количественных данных, рассчитывался с использованием коэффициента корреляции ( $r$ ) по формуле Пирсона. Статистически значимыми считали отклонения при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

При проведении УЗИ с доплерографией в импульсном режиме и цветовом доплеровским картированием портального кровообращения у больных с коморбидной патологией по сравнению, как со здоровыми лицами, так и больными ХОБЛ выявлено определенное своеобразие в изменении показателей печеночной гемодинамики (табл.).

Таблица

Показатели гемодинамики в исследуемых группах

Показатель	Контроль	ХОБЛ	ХОБЛ и ВБДА	P-value
	1	2	3	
$V_{\max}$ , см/с	14,9 (13,1; 15,2)	15,2 (14,5; 15,9)	12,1 (11,2; 13,0)	$p_{1-2}=0,08$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}=0,04$
ДВВ, мм	8,7 (8,1; 9,0)	9,4 (8,5; 10,1)	7,4 (6,8; 8,0)	$p_{1-2}=0,12$ $p_{1-3}=0,05$ $p_{2-3}=0,01$
Индекс застоя	2,9 (2,7; 3,0)	3,1 (2,8; 3,4)	3,9 (3,7; 4,1)	$p_{1-2}=0,24$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}=0,04$
ИОКВВ, мл/мин*м <sup>2</sup>	356,4 (339,2; 369,5)	312,5 (293,1; 328,6)	264,8 (351,1; 278,5)	$p_{1-2}=0,06$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,04$
$\text{VoBV}\%/\text{МОС}$	14,3 (13,9; 14,7)	14,5 (13,6; 15,4)	11,9 (11,1; 12,7)	$p_{1-2}=0,18$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,01$
УПСС, у.е.	30,2 (29,4; 30,1)	29,8 (28,1; 30,8)	38,5 (26,2; 40,8)	$p_{1-2}=0,16$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,01$

Примечание:  $V_{\max}$  – максимальная линейная скорость кровотока в воротной вене, ДВВ – диаметр воротной вены, ИОКВВ – индекс объемного кровотока в воротной вене за 1 мин,  $\text{VoBV}\%/\text{МОС}$  – объем воротного возврата, выраженный в процентах к минутному объему сердца, УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление.

Из таблицы видно, что у больных ХОБЛ с ВБДА максимальная линейная скорость кровотока в воротной вене умеренно (на 23,1%; Т-критерий Вилкоксона,  $p=0,03$ ) снижалась, а при изолированной ХОБЛ находилась на уровне контрольной группы. При визуализации воротной вены обращает внимание изменение геометрического профиля её поперечного сечения с овального в контрольной группе на округлый у большинства пациентов (82%) с коморбидной патологией. Одновременно диаметр воротной вены при ХОБЛ незначительно увеличивался и достоверно уменьшился при сочетании ХОБЛ с ВБДА. Вектор изменений индекса объемного кровотока в воротной вене при ХОБЛ был однонаправленным в обеих группах. Однако при изолированном течении ХОБЛ уменьшение показателя ограничивалось тенденцией, а коморбидное течение заболевания сопровождалось достоверным сокращением величины данного индекса на 34,6% (Т-критерий Вилкоксона,  $p=0,01$ ). При этом величина индекса «застоя» крови в печени, отражающая соотношение линейной скорости портального потока и диаметра воротной вены, характеризовалась обратной направленностью в исследованных группах. Так, при изолированной ХОБЛ зарегистрирован незначительный прирост его величины, а в группе ХОБЛ с ВБДА достоверное (25,6%; Т-критерий Вилкоксона,  $p=0,03$ ) увеличение. Известно, что при непродолжительном анамнезе ВБДА в ряде случаев регистрируется феномен «гипердинамического синдрома» в печеночном бассейне кровеносного русла [6, 8]. Как видно из полученных данных, для оценки регионального кровотока наиболее информативным был «индекс застоя в печени», рассчитанный как соотношение линейной скорости портального потока и диаметра воротной вены. Одновременно имели место случаи, указывающие на глубокие изменения паренхимы печени, даже при коротком анамнезе заболевания, что до недавнего времени объяснялись только ролью витамина в качестве кофермента [9]. Однако было установлено, что витамин В12 способствует поддержанию в митохондриях печени постоянного уровня главных фракций фосфолипидов – фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и кардиолипина, необходимых для обеспечения нормальных физико-химических свойств функционирующей мембраны. При этом для поддержания гомеостаза в биологических системах содержание фосфолипидов является одним из главных условий обеспечения нормального физиологического статуса, что в условиях хронического воспаления, ассоциированного с ХОБЛ, значительно затруднено [4].

При сопоставлении показателей центральной гемодинамики и регионального кровообращения в печени зарегистрировано снижение объемного кровотока в воротной вене, нормированного на поверхность тела у пациентов с коморбидной патологией, как по сравнению с контролем (на 34,6%; Т-критерий Вилкоксона,  $p=0,01$ ), так и больными с изолированной ХОБЛ

(15,3%; Т-критерий Вилкоксона,  $p=0,02$ ). У лиц контрольной группы с неопределенным и нормокинетическим типами кровообращения отмечено полное совпадение кровотока в бассейне общей печеночной артерии. Анализ коэффициента, отражающего отношение объемного воротного возврата к минутному объему сердца показал, что при изолированной ХОБЛ относительный портальный поток незначительно возрастал по сравнению со здоровыми лицами, что может быть ассоциировано с компенсаторной реакцией организма. Однако коморбидное течение ХОБЛ с ВБДА сопровождалось снижением портального венозного притока к печени на 20,2% (Т-критерий Вилкоксона,  $p=0,04$ ). Одновременно в данной группе выявлено нарастание периферического сосудистого сопротивления, что свидетельствует об ухудшении печеночной гемодинамики на фоне анемии. В группе изолированной ХОБЛ данные показатели достоверно не отличались от показателей здоровых лиц (Mann-Whitney U Test,  $p=0,1$ ).

Таким образом, у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ВБДА происходило достоверное снижение кровотока в печени. Причина этого является нарушение регионального циркуляторного гомеостаза и формирование «застоя», а также повышение давления на фоне спазма сосудов в системе портального кровообращения. У пациентов с изолированной ХОБЛ кровообращение в печеночном бассейне изменялось незначительно.

Проведенный корреляционный анализ показал, что существует тесная взаимосвязь между региональным кровотоком в печени, с одной стороны, и показателями функции сердца – с другой. Так, величина максимальной линейной скорости в воротной вене тесно коррелировала с сердечным индексом левого желудочка ( $r=0,79$ ;  $p=0,0011$ ), а также типом центральной гемодинамики ( $r=0,75$ ;  $p=0,0014$ ). Кроме того, установлено, что для изолированной ХОБЛ характерны нормокинетический ( $r=0,72$ ;  $p=0,04$ ) и гиперкинетический ( $r=0,78$ ;  $p=0,03$ ) типы центральной гемодинамики, а при коморбидной ХОБЛ с ВБДА – гипокинетический ( $r=0,69$ ;  $p=0,04$ ).

### Выводы

1. У пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ВБДА региональный кровоток в печени ассоциировался с застойными явлениями в тканях органа: удельное периферическое сосудистое сопротивление возрастало, а объем венозного возврата снижался.

2. У больных изолированной ХОБЛ циркуляторный гомеостаз остался компенсированным, и показатели печеночной гемодинамики были в пределах физиологической нормы.

3. Оценка показателей гемодинамики печени при коморбидном течении ХОБЛ существенно расширяет спектр диагностических возможностей в клинической практике и может быть резервом повышения эффек-



тивности терапии данной группы пациентов за счет персонализированного подхода.

**Конфликт интересов**

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

**Conflict of interest**

*The authors declare no conflict of interest*

**Источники финансирования**

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ

**Funding Sources**

The work was under the sponsorship of the project FZNS-2023-0010 FEFU State Assignments

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Котельников В.Н., Заяц Ю.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и цереброваскулярные заболевания: структурно-функциональные и клинические аспекты коморбидности // Терапевтический архив. 2018. Т.90, №3. С.81–88. EDN: YTPVFM. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890381-88>
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2017. URL: <https://goldcopd.org>
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М.: Российское респираторное общество, 2021. URL: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
4. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Кожанов А.Г. Респираторно-мышечная дисфункция дыхательной мускулатуры и хроническая обструктивная болезнь легких: патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение // Тихоокеанский медицинский журнал. 2022. Т.87, №1. С.17–25. EDN: LOVSUI. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-1-17-25>
5. Авдеев С.Н. Патофизиология обострений хронической обструктивной болезни легких. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 16(2):75–82. EDN: ZIZXKP. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82>
6. Жусина Ю.Г., Будневский А.В., Феськова А.А., Овсянников Е.С. О взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и анемии. Пульмонология. 2018/ Т.28, №6. С.730–735. EDN: ZAHNAD. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-6-730-735>
7. Gao X., Lindqvist A., Sandberg M., Groop L., Wierup N., Jansson L. Effects of GIP on regional blood flow during normoglycemia and hyperglycemia in anesthetized rats // Physiol. Rep. 2018. Vol.6, Iss.8. Article number: e13685. <https://doi.org/10.14814/phy2.13685>
8. Froese D.S., Fowler B., Baumgartner M.R. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation // J. Inherit. Metab. Dis. 2019. Vol.42, Iss.4. P.673–685. <https://doi.org/10.1002/jimd.12009>
9. Клинические рекомендации: Витамин В12-дефицитная анемия (утв. Минздравом России). М.: 2021. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/536\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/536_2)
10. Функциональная диагностика: национальное руководство / под ред. Н.Ф.Берестень, В.А.Сандрикова, С.И.Федоровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019: 784 с. ISBN: 978-5-9704-4242-5.

**REFERENCES**

1. Geltser B.I., Kurpatov I.G., Kotelnikov V.N., Zayats Y.V. [Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular diseases: functional and clinical aspect of comorbidity]. *Terapevticheskii arkhiv* 2018; 90(3):81–88 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/terarkh201890381-88>
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2017. Available at: <https://goldcopd.org>
3. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Moscow: Russian Respiratory Society; 2021 (in Russian). Available at: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
4. Geltser B.I., Kotelnikov V.N., Kozhanov A.G. [Respiratory and muscular dysfunction of the respiratory muscles and chronic obstructive pulmonary disease: pathophysiological relationships and clinical significance]. *Pacific Medical Journal* 2022; (1):17–25 (in Russian). <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-1-17-25>
5. Avdeev S.N. [Pathologic physiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation* 2019; 16(2):75–82 (in Russian). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82>
6. Zhulina Yu.G., Budnevskiy A.V., Fes'kova A.A., Ovsyannikov E.S. [About relationship between chronic obstructive pulmonary disease and anemia]. *Pulmonologiya* 2018; 28(6):730–735 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-6-730-735>
7. Gao X., Lindqvist A., Sandberg M., Groop L., Wierup N., Jansson L. Effects of GIP on regional blood flow during normoglycemia and hyperglycemia in anesthetized rats. *Physiol. Rep.* 2018; 6(8):e13685.

<https://doi.org/10.14814/phy2.13685>

8. Froese D.S., Fowler B., Baumgartner M.R. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2019; 42(4):673–685. <https://doi.org/10.1002/jimd.12009>

9. [Vitamin B12 deficiency anemia. Clinical Guidelines]. Moscow; 2021 (in Russian). Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/536\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/536_2)

10. Beresten N.F., Sandrikov V.A., Fedorova S.I., editors. [Functional Diagnostics. National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-4242-5.

---

**Информация об авторах:**

**Андрей Николаевич Жекотов**, преподаватель кафедры медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1490-8277>; e-mail: [bzd\\_tgmu@mail.ru](mailto:bzd_tgmu@mail.ru)

**Владимир Николаевич Котельников**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; начальник Дальневосточного филиала Государственного научно-исследовательского института военной медицины; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5830-1322>; e-mail: [bzd\\_tgmu@mail.ru](mailto:bzd_tgmu@mail.ru)

**Борис Израйлевич Гельцер**, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора по науке Школы биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9250-557X>; e-mail: [geltcer.bi@dvfu.ru](mailto:geltcer.bi@dvfu.ru)

**Author information:**

**Andrey N. Zhekotov**, Assistant of the Department of Disaster Medicine and Life Safety, Pacific Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1490-8277>; e-mail: [bzd\\_tgmu@mail.ru](mailto:bzd_tgmu@mail.ru)

**Vladimir N. Kotelnikov**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Disaster Medicine and Life Safety, Pacific Medical University; Head of the Research and Testing Institute of Military Medicine; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5830-1322>; e-mail: [bzd\\_tgmu@mail.ru](mailto:bzd_tgmu@mail.ru)

**Boris I. Geltser**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Corresponding member of RAS, Deputy Scientific Director of the School of Medicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9250-557X>; e-mail: [geltcer.bi@dvfu.ru](mailto:geltcer.bi@dvfu.ru)

---

Поступила 15.02.2023  
Принята к печати 03.03.2023

Received February 15, 2023  
Accepted March 03, 2023

---