



Оригинальные исследования / Original research

© ЦЕЙМАХ И. Я., КОСТЮЧЕНКО Г. И., БОГАЧЕВ Д. Е., ЗУБОВА О. А., КОНОВАЛОВ В. К., КОРНИЛОВА Т. А., ХАРЛОВА А. Г., ЦЕЙМАХ А. Е., ШОЙХЕТ Я. Н.

УДК 616.24-001

DOI: 10.20333/25000136-2021-6-60-69

Эффекты фолиевой кислоты у больных с поражением легких, вызванным коронавирусом SARS-CoV-2

И. Я. Цеймах¹, Г. И. Костюченко², Д. Е. Богачев^{1,3}, О. А. Зубова⁴, В. К. Коновалов¹, Т. А. Корнилова³, А. Г. Харлова⁴, А. Е. Цеймах¹, Я. Н. Шойхет¹

¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул 656038, Российская Федерация

²Краевая клиническая больница, Барнаул 656024, Российская Федерация

³Городская больница №5, г. Барнаул, Барнаул 656045, Российская Федерация

⁴Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн, Барнаул 656045, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить влияние на показатели воспаления и клинические исходы дополнительного применения фиксированной комбинации фолиевой кислоты с пиридоксина гидрохлоридом и цианокобаламином в комплексной терапии госпитализированных больных с поражением легких, ассоциированным с COVID-19.

Материал и методы. В сравнительное проспективное интервенционное исследование включено 117 больных с объемом поражения легких, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, соответствующим КТ-1 и КТ-2. В основную группу включено 78 пациентов, которым в комплексе со стандартной терапией дополнительно применялась орально 3 раза в день фиксированная комбинация 5 мг фолиевой кислоты, 4 мг пиридоксина гидрохлорида, 6 мкг цианокобаламина. В группу сравнения вошли 39 пациентов.

Результаты. В основной группе к 14-21 дню госпитализации отмечено уменьшение удельного веса пациентов с КТ-симптомами «бульжной мостовой» на 26 % ($p = 0,005$), увеличение удельного веса больных с трансформацией вирусного поражения легких в участки консолидации легочной паренхимы на 23 % ($p < 0,001$). Установлено влияние фиксированной комбинации фолиевой кислоты с витаминами B6, B12 в зависимости от показателей красной крови и количества тромбоцитов на достижение уровня С-реактивного белка < 20 мг/л к 7 дню (в модели логистической регрессии тест отношения правдоподобия: 13,925; $P = 0,084$), укорочение сроков достижения первого отрицательного результата ПНК SARS-CoV-2 (в линейной регрессионной модели $R = 0,437$; $R^2 = 0,191$; $F = 4,552$; $p = 0,006$).

Заключение. Применение фиксированной комбинации фолиевой кислоты с витаминами B6, B12 у пациентов с COVID-19 ассоциируется с более ранним достижением положительной динамики КТ-симптомов поражения легких. Дополнительное применение этих микронутриентов в сочетании с восстановлением показателей красной крови и количества тромбоцитов улучшает отношение шансов раннего снижения сывороточного С-реактивного белка, отрицательного результата ПНК SARS-CoV-2.

Ключевые слова: поражение легких, SARS-CoV-2, COVID-19, фолиевая кислота, пиридоксина гидрохлорид, цианокобаламином.

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

Для цитирования: Цеймах ИЯ, Костюченко ГИ, Богачев ДЕ, Зубова ОА, Коновалов ВК, Корнилова ТА, Харлова АГ, Цеймах АЕ, Шойхет ЯН. Эффекты фолиевой кислоты у больных с поражением легких, вызванным коронавирусом SARS-CoV-2. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;(6):60-69. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-60-69

Effect of folic acid in patients with lung damage caused by coronavirus SARS-CoV-2

I. Ya. Tseimakh¹, G. I. Kostyuchenko², D. E. Bogachev^{1,3}, O. A. Zubova⁴, V. K. Konovalov¹, T. A. Kornilova³, A. G. Kharlova⁴, A. E. Tseimakh¹, Ya. N. Shoikhet¹

¹Altai State Medical University, Barnaul 656038, Russian Federation

²Regional Clinical Hospital, Barnaul 656024, Russian Federation

³City Hospital No. 5, Barnaul, Barnaul 656045, Russian Federation

⁴Altai Regional Hospital for War Veterans, Barnaul 656045, Russian Federation

Aim of study. To evaluate the influence exerted by additional use of a fixed combination of folic acid with pyridoxine hydrochloride and cyanocobalamin in complex therapy for hospitalised patients with COVID-19-associated lung damage on parameters of inflammation and clinical outcomes.

Material and methods. A comparative prospective interventional study included 117 patients with a lung lesion volume caused by the SARS-CoV-2 coronavirus corresponding to CT-1 and CT-2. The study group included 78 patients who additionally received a fixed combination of 5mg folic acid, 4mg pyridoxine hydrochloride, and 6µg cyanocobalamin three times a day in combination with standard therapy. The comparison group included 39 patients.

Results. By days 14-21 of hospitalisation, the main group showed a decrease in the proportion of patients with CT symptoms of "cobblestone appearance" by 26% ($p = 0.005$) and an increase in the proportion of patients with transformation of viral lung lesions into areas of consolidation of the pulmonary parenchyma by 23% ($p < 0.001$). The effect of a fixed combination of folic acid with vitamins B6, B12 on the achievement of the level of C-reactive protein < 20 mg / l by day 7 depending on the red blood parameters and the number of platelets was established (likelihood ratio test in the logistic regression model: 13.925; $P = 0.084$) as well as the shortening of the time period required to reach the first negative result of the SARS-CoV-2 RNA test (in the linear regression model, $R = 0.437$; $R^2 = 0.191$; $F = 4.552$; $p = 0.006$).

Conclusion. The use of a fixed combination of folic acid with vitamins B6, B12 for patients with COVID-19 is associated with earlier achievement of positive dynamics in CT symptoms of lung damage. The additional use of these micronutrients in combination with restoration of red blood count and platelet count improves the odds ratio of an early decrease in serum C-reactive protein, negative result of the SARS-CoV-2 RNA test.

Key words: lung damage, SARS-CoV-2, COVID-19, folic acid, pyridoxine hydrochloride, cyanocobalamin.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Tseimakh IYa, Kostyuchenko GI, Bogachev DE, Zubova OA, Kononov VK, Kornilova TA, Kharlova AG, Tseimakh AE, Shoikhet YaN. Effect of folic acid in patients with lung damage caused by coronavirus SARS-CoV-2. *Siberian Medical Review*. 2021;(6):60-69. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-60-69

Введение

Инфекционное заболевание, вызванное новым коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома типа 2 (SARS-CoV-2) и получившее название COVID-19, до настоящего времени остается одной из лидирующих причин легочных, сердечно-сосудистых осложнений и смерти в странах с различным уровнем индустриального развития [1, 2]. Наиболее распространенной клинической формой COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение с тромботической микроангиопатией. Рядом исследователей отмечается тесная связь COVID-19 с системным повреждением и дисфункцией сосудистого эндотелия, ассоциированными с коагулопатией, нарушением микроциркуляции в некоторых органах вследствие микроангиопатии сосудов, повышенными рисками тромбозов и венозных тромбоэмболических событий.

Одним из известных этиологических факторов дисфункции эндотелия сосудов, дегенеративных и атеросклеротических процессов в коронарных, церебральных и периферических артериях, венозных тромбоэмболических осложнений является повышение содержания в крови гомоцистеина - промежуточного продукта метаболизма аминокислот метионина и цистеина. Биотрансформация гомоцистеина происходит с участием в качестве кофакторов фолиевой кислоты, витаминов B₁₂ и B₆ [3, 4]. В клинических исследованиях продемонстрировано, что негативные эффекты гомоцистеина на эндотелий сосудов достигаются не только за счет окислительного стресса, но и влияния на механизмы иммунного ответа.

Роль гипергомоцистеинемии и дефицита фолиевой кислоты в механизмах прогрессирования и неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции COVID-19 привлекает внимание при анализе результатов экспериментальных и клинических исследований [5, 6]. В двух независимых исследованиях с использованием методов информационного моделирования (молекулярного докинга) был показан потенциал противовирусных эффектов фолиевой кислоты: в одном из них продемонстрирован блокирующий эффект фолиевой кислоты против фермента фурина - клеточной пропротеин-конвертазы, которая участвует в опосредованном рецептором к ангиотензину 2 эндцитозе вируса SARS-CoV-2; в другом исследовании показана инактивация фолиевой кислотой протеазы 3CLPRO, необходимой вирусу для репликации. В наблюдательном исследовании госпитализированных больных с COVID-19 возраст пациента, повышение плазменного уровня гомоцистеина (>15.4 мкмоль/л)

в период от начала заболевания до госпитализации имели высокую предсказательную ценность для оценки риска прогрессирования КТ-симптомов вирусного поражения легких [7].

В настоящее время отсутствует окончательная терапевтическая стратегия борьбы с инфекционным заболеванием COVID-19. Нуждаются в изучении эффекты применяемой перорально фолиевой кислоты в комплексном лечении ассоциированного с COVID-19 повреждения легких.

Цель исследования: оценить влияние на показатели воспаления и клинические исходы дополнительного применения фиксированной комбинации фолиевой кислоты с пиридоксидом гидрохлоридом и цианокобаламином в комплексной терапии госпитализированных больных с поражением легких, ассоциированным с COVID-19.

Материал и методы

В открытое проспективное сравнительное интервенционное исследование было включено 117 больных с поражением легких, вызванным коронавирусом SARS-CoV-2. Проведение исследования было одобрено Комитетом по Этике при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №7 от 03.07.2020 г.). Критериями включения явилось соблюдение всех следующих условий: предоставление пациентом письменного информированного согласия на участие в исследовании, возраст ≥18 лет, подтвержденный выделением РНК SARS-CoV-2 диагноз инфекционного заболевания COVID-19, установленный в соответствии с действующими стандартами [8], определенное по результатам компьютерной томографии (КТ) вирусное поражение легких. Критериями исключения были нарушение сознания, артериальная гипотония (систолическое АД менее 90 мм рт.ст., диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час), объем поражения легких ≥50 % по данным КТ, острая дыхательная недостаточность (ОДН) с необходимостью механической вентиляции легких, признаки полиорганной недостаточности (qSOFA >2 балла) или септического шока, аллергические реакции и непереносимость лекарственных препаратов в анамнезе, B₁₂ - дефицитная анемия, текущий прием иммуносупрессивных лекарственных средств (в период 1 предшествующего включению месяца), активное онкологическое заболевание, острый период инфаркта миокарда, нарушение мозгового кровообращения, венозные тромбоэмболические

осложнения, ВИЧ-инфекция, беременность, тяжелая хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 кв.м).

В основную группу были включены 78 пациентов, предоставивших дополнительное согласие на прием в комплексном лечении фолиевой кислоты в суточной дозе 15 мг в составе комбинированного препарата, содержащего в одной таблетке 5 мг фолиевой кислоты, 4 мг пиридоксина гидрохлорида, 6 мкг цианокобаламина. В группу сравнения вошли 39 пациентов, не давших согласие на дополнительное применение фолиевой кислоты в комплексном лечении инфекционного заболевания COVID-19.

Возраст больных основной группы и группы сравнения не имел различий, составил соответственно 57,8±13,5 (59,5 (50,0- 67,0) лет и 57,2±12,0 (57,0 (51,0-63,0) лет (p =0,833). Основная группа и группа сравнения не имели отличий в распределении пациентов по полу, возрастным группам от 18 до 65 лет и старше 65 лет, в зависимости от статуса курения, наличия и степени тяжести ожирения (табл. 1). В изучаемых группах пациентов в одинаковой степени преобладала оценка по шкале NEWS 1-4 балла (соответствует низким клиническим рискам), у сопоставимой меньшей части пациентов обеих групп оценка по шкале NEWS была 5-6 баллов (определяет средние клинические риски).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Table 1

Clinical characteristics of the patients

Характеристика	Группа больных				p = *
	основная (n=78)		сравнения (n=39)		
	абс. число	%	абс. число	%	
1	2	3	4	5	6
Пол:					
мужской	32	41	13	33	0,545
женский	46	59	26	67	0,545
Возраст:					
18-65 лет	55	71	30	77	0,601
>65 лет	23	30	9	23	0,601
Статус курения:					
курящий	4	5	0	0	0,371
куривший в прошлом или некурящий	74	95	39	100	0,371
Ожирение:					
I степ. (ИМТ 30,0 – 34,9 кг/м ²)	12	15	3	8	0,378
II степ. (ИМТ 35,0 – 39,9 кг/м ²)	6	8	6	15	0,332
III степ. (ИМТ ≥ 40,0 кг/м ²)	4	5	3	8	0,884
Всего:	22	28	12	31	0,939
Шкала NEWS:					
1 – 4 балла	65	83	35	90	0,518
5 – 6 баллов	13	17	4	10	0,518
Объем вирусного поражения легких по данным компьютерной томографии:					
КТ-1 (минимальный, <25 %)	34	44	19	49	0,745
КТ-2 (средний, 25-49 %)	44	56	20	51	0,745
Дыхательная недостаточность:					
I типа (раО ₂ <70 мм рт.ст. и раСО ₂ ≤45 мм рт.ст.)	33	42	17	44	0,949
Всего:	33	42	17	44	0,949
Степень тяжести гипоксемии:					
I степени (SaO ₂ ≥90 % и ≤93 %)	24	31	10	26	0,713
II степени (SaO ₂ ≥75 % и <90 %)	9	12	7	18	0,506
Сопутствующие заболевания и синдромы:					
гипертоническая болезнь	47	60	24	62	0,940
абдоминальное ожирение	22	28	12	31	0,939
гиперлипидемия	3	4	1	3	0,839
хроническая ИБС	8	10	5	13	0,925
сахарный диабет второго типа	18	23	7	18	0,684
хроническая болезнь почек	0	0	2	5	0,210
анемия	13	17	2	5	0,140
хроническая сердечная недостаточность	12	15	5	13	0,922
ХОБЛ	9	12	1	3	0,203
онкологические заболевания	1	1	2	5	0,545
цереброваскулярные болезни	3	4	1	3	0,839
Всего пациентов:	57	73	29	74	0,943

Примечание: здесь и в таблицах 2, 5 - * Оценка статистической значимости различий с применением критерия χ^2 .
Note: here and in tables 2, 5 - evaluation of statistical significance was carried out using the χ^2 -test.

В основной группе и группе сравнения отсутствовали различия в оценках частоты малых (КТ-1) и умеренных (КТ-2) объемов вирусного поражения легких. В изучаемых группах пациентов отмечалась одинаковая частота гипоксемической дыхательной недостаточности (ДН I типа), отсутствовала ДН II типа (гиперкапнической). Наблюдалась гипоксемия I и II степени тяжести с одинаковыми частотами в обеих группах. Изучаемые группы больных не отличались по распространенности коморбидных заболеваний, оказывающих неблагоприятное влияние на прогноз инфекционного заболевания COVID-19. В изучаемых группах пациентов отсутствовали привитые от гриппа, от пневмококковой инфекции.

Для оценки тяжести инфекционного заболевания COVID-19 до начала лечения использовалась шкала NEWS (National Early Warning Score – Национальная система раннего предупреждения). В наблюдательных исследованиях было показано, что шкала NEWS имеет высокую информационную ценность в прогнозе неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов, в том числе больных инфекционными заболеваниями, новой коронавирусной инфекцией, что поддерживает национальные и международные рекомендации о ее применении для оценки тяжести острого инфекционного заболевания COVID-19 [9].

Компьютерная томография (КТ) выполнялась у больных с клиническим подозрением на вирусное поражение легких методом мультиспирального сканирования на томографах Agvilion 64 (Toshiba, Япония) и Bright Speed Elite 16 (GE, США) в множественных плоскостях при соблюдении следующих протоколов исследования: напряжение 120 кВ, сила тока 100 мА в зависимости от комплекции больного. На томографе Agvilion 64 толщина среза была 1 мм, применялось электронное окно с уровнем (WL) -500 HU, шириной (WW) 1500. При применении томографа Bright Speed Elite 16 шаг сканирования был 2,5 мм, с последующей реконструкцией по 1,25 мм, WL -550 HU, WW 1500. МСКТ проводилась на высоте задержанного вдоха. При анализе результатов КТ оценивались объем поражения легких с использованием «эмпирической» визуальной шкалы вовлечения паренхимы легких в патологический процесс [8, 10]; динамические изменения, включая частоты КТ-симптомов «матового стекла» с консолидацией паренхимы легких или при ее отсутствии, «бульжной мостовой» с консолидацией паренхимы легких или при её отсутствии, консолидации паренхимы легких без других изменений паренхимы легких, ретикулярных изменений, характерных для вирусного поражения легких при инфекционном заболевании COVID-19. Симптом «матового стекла» регистрировали при выявлении участка частично воздушной легочной ткани, на фоне которого видны сосуды, просветы бронхов и их стенки. Под ретикулярными изменениями понимали тонкие линии патологически измененного легочного интерстиция, формирующие сеть. Симптом «бульжной мостовой» определяли при изображении ретикуляр-

ных изменений на фоне уплотнения лёгочной ткани по типу «матового стекла». Консолидацию легочной паренхимы диагностировали при нахождении участков безвоздушной легочной ткани с видимыми в них воздушными просветами бронхов, не визуализирующимися сосудами и стенками бронхов.

Дифференцировка типов дыхательной недостаточности на гипоксемическую (паренхиматозную, I типа) и гиперкапническую (вентиляционную, II типа), а также оценка степени тяжести гипоксемии проводилась в соответствии с рекомендациями ведущих российских и международных экспертов [11]. Пульсоксиметрия проводилась у всех пациентов. При выявлении гипоксемии, по данным пульсоксиметрии, выполнялся анализ газового состава артериальной крови с использованием газоанализатора крови GemPremier 3500 (Instrumentation laboratory Co., США).

Исследование гематологических показателей проводилось на гемоанализаторах BC 5800 BC-5300 (компания «Шэньчжэнь Миндрэй Био-Медикал Электроникс Ко., Лтд.», Китай), включало определение гемоглобина, гематокрита, MCH - среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCV – средний объем эритроцитов, RDW-CV - ширина распределения эритроцитов. Определение высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) выполнялось с применением латексного иммунотурбидиметрического метода с использованием тест-систем фирмы «Roche Diagnostics» (Германия). Для оценки плазменного содержания D-димеров использовался твердофазный иммунотурбидиметрический метод с применением тест-систем фирмы «Siemens Healthcare Diagnostics» (Германия). Определение концентрации фибриногена в плазме выполнялось на автоматических коагулометрах Sysmex cs 2000i («Siemens Healthcare Diagnostics», Япония) и «АК-37» («Астра Лаб», Россия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Sigmaplot 11.0. Для проверки гипотезы о нормальном распределении выборочных данных использовали критерий Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$); медианы, нижнего и верхнего квартилей ($Me(Q1-Q3)$). При сравнении средних значений выборочных данных с Гауссовым распределением использовался t-критерий Стьюдента для независимых распределений и парный критерий Стьюдента для связанных выборок. Непараметрические тесты использовались для проверки нулевой гипотезы отсутствия различий между выборками, если хотя бы одно из них не соответствовало критериям нормального распределения. Среди непараметрических тестов применялся критерий Манна-Уитни для сравнения двух несвязанных групп, критерий Вилкоксона - для двух связанных выборок. Сравнение частот качественных признаков по четырехпольной таблице проводилось с применением критерия хи-квадрат (χ^2). Построение модели бинарной логистической регрессии выполнялось для оценки влияния независимых перемен-

ных на бинарный исход. Для оценки качества модели использовалась оценка отношения правдоподобия, показывающая при большем отношении правдоподобия лучшую согласованность с выборочными данными, для оценки достоверности влияния отдельных независимых факторов использовалась статистика Вальда. Множественный линейный регрессионный анализ применялся для оценки влияния нескольких независимых переменных 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 (R²), критерия Фишера (F).

При проверке нулевой гипотезы критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Продолжительность инфекционного заболевания COVID-19 на момент госпитализации была одинаковой в основной группе и группе сравнения, составив соответственно 6,6±4,8 (5,0 (3,0-9,0)) дней и 6,5±4,0 (4,0 (3,0-9,8)) дней (p=0,979). Длительность стационарного лечения вирусного поражения легких, ассоциированного с COVID-19, составила 17,2±6,1 (15,5 (13,0-20,0)) дней в основной группе и 15,8±5,0 (16,0 (12,0-18,8)) дней в группе сравнения (p =0,417).

В сравниваемых группах отсутствовали отличия по частоте применения противовирусных препаратов

Таблица 2

Сравнительный анализ терапии инфекционного заболевания COVID-19 у пациентов основной группы и группы сравнения

Table 2

Comparative analysis of therapy against infectious disease COVID-19 for patients of the main group and the comparison group

Группа лекарственных средств/ метод лечения	Группа больных				p = *
	основная (n=78)		сравнения (n=39)		
	абс. число	%	абс. число	%	
1	2	3	4	5	6
Противовирусные, в том числе	78	100	36	92	0,063
гидроксихлорохин	60	77	30	77	0,816
азитромицин	66	85	32	82	0,936
лопинавир/ритонавир	13	17	6	15	0,931
рекомбинантный интерферон бета-1b	12	15	6	15	0,786
умифеновир	2	3	3	8	0,425
фавипиравир	2	3	0	0	0,791
Противовоспалительные: сигемные ГКС *	31	40	13	33	0,637
Антитромботические, в том числе	78	100	37	95	0,210
антитромбоцитарные средства нефракционированный гепарин	4	5	3	8	0,884
низкомолекулярные гепарины - эноксапарин, надропарин, парнапарин	76	97	35	90	0,183
пероральные прямые ингибиторы тромбина - ривароксабан	8	10	5	13	0,925
3	4	1	3	0,839	
Антибактериальные, в том числе	78	100	39	100	1,0
пенициллины / ингибиторы бета-лактамаз	23	30	13	33	0,836
цефалоспорины III генерации	70	90	31	80	0,220
карбапенемы	8	10	5	13	0,925
макролиды	60	77	32	82	0,684
респираторные фторхинолоны	25	32	13	33	0,937
линезолид	0	0	3	8	0,063
другие	3	4	1	3	0,839
Антипиретические и анальгезирующие (исключая опиоиды), в том числе	7	9	2	5	0,705
парацетамол	6	8	1	3	0,495
нестероидные противовоспалительные	1	1	1	3	0,808
Ингаляционные лекарственные средства, в том числе	2	3	0	0	0,791
ингаляционные ГКС	1	1	0	0	0,732
БАДД **	2	3	0	0	0,791
Кислородотерапия, в том числе	33	42	17	44	0,949
инсуффляция кислорода с низким потоком	32	41	16	41	0,842
высокопоточная кислородотерапия	1	1	1	3	0,808

Примечание: * ГКС – глюкокортикостероиды, ** БАДД – бета-2-агонисты длительного действия.
Note: * GCS - glucocorticosteroids, ** dietary supplements - long-acting beta-2-agonists.

с предполагаемой противовирусной активностью в отношении вируса SARS-CoV-2 (табл. 2). Сопоставимое количество пациентов основной группы и группы сравнения получали системные глюкокортикостероиды, различные антитромботические препараты. Между сравниваемыми группами отсутствовали различия по частоте применения антибактериальных препаратов, антипиретических и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, ингаляционных глюкокортикостероидов и бетта-2-агонистов. Часть пациентов в изучаемых группах получали кислородотерапию, частота инсуффляции кислорода не имела различий в сравниваемых группах.

У пациентов основной группы и группы сравнения не было выявлено различий по гематологическим показателям, С-реактивному белку (СРБ) и фибриногену (табл. 3). В основной группе было в большей степени по-

вышено плазменное содержание D-димеров до начала терапии.

У пациентов изучаемых групп до начала терапии наблюдались одинаковая частота оценок объема поражения легких, соответствующих КТ-1 и КТ-2, симптомов «матового стекла», «бульжной мостовой» с консолидацией / или при её отсутствии, «матового стекла» и консолидации паренхимы <50 % легочного объема, консолидация легочной паренхимы без других симптомов паренхиматозного поражения легких (табл. 4).

При оценке динамики структурных изменений легких по данным компьютерной томографии (КТ) через 14-21 день лечения в основной группе и группе сравнения количество пациентов с объемом вирусного поражения легких, соответствующим КТ-0, КТ-1 и КТ-2, оставалось без изменений (табл. 5). В изучаемых группах

Таблица 3

Показатели гематологические, воспаления и тромбогенного риска у больных с инфекционным заболеванием COVID-19 до лечения

Table 3

Indicators of haematological, inflammatory and thrombogenic risk in patients with infectious disease COVID-19 before treatment

Показатель	Группа больных				p =
	основная (n= 78)		сравнения (n=39)		
	Me (Q1-Q3)	M±SD	Me (Q1-Q3)	M±SD	
эритроциты (x 10 ¹² кл./л)	4,59 (4,27 - 4,86)	4,56 ± 0,57	4,72 (4,32 - 5,07)	4,70 ± 0,50	0,173
Hb (г/л)	135,5 (127,0 - 145,0)	135,8 ± 16,1	140,0 (128,3 - 146,5)	138,6 ± 16,4	0,276
Ht (%)	40,6 (37,4 - 42,7)	40,2 ± 5,1	42,0 (38,1 - 43,0)	41,1 ± 5,1	0,296
MCH, пг	29,4 (28,0 - 30,8)	30,8 ± 9,7	29,3 (27,9 - 30,1)	28,9 ± 1,7	0,512
MCV, фл	87,6 (84,7 - 91,5)	86,9 ± 9,6	88,1 (85,9 - 89,4)	87,7 ± 4,6	0,839
RDW-CV, %	13,2 (12,5 - 14,1)	13,6 ± 1,7	12,7 (12,2 - 13,9)	13,1 ± 1,2	0,409
лейкоциты (x 10 ⁹ кл./л)	6,72 (4,70 - 8,50)	6,91 ± 2,97	6,35 (4,53 - 7,42)	6,23 ± 2,61	0,247
нейтрофилы (%)	70,3 (61,0-79,0)	69,2±12,6	67,0 (58,0-75,0)	66,4±14,0	0,343
нейтрофилы (x 10 ⁹ кл./л)	4,00 (2,84-6,45)	5,01±2,87	4,02 (2,99-5,11)	4,26±2,61	0,220
лимфоциты (%)	22,2 (14,8-31,6)	23,8±11,4	26,0 (16,8-33,8)	26,5±12,8	0,273
лимфоциты (x 10 ⁹ кл./л)	1,38 (0,96-2,09)	3,91±8,32	1,55 (0,95-2,11)	2,29±3,95	0,933
тромбоциты (x 10 ⁹ кл./л)	198,50 (171,00-241,00)	215,62 ± 79,02	196,00 (170,75-263,00)	220,92±88,39	0,849
СРБ (мг/л)	41,2 (14,6-73,8)	52,7±50,1	25,6 (13,8-57,5)	50,3±56,0	0,451
D-димер (мг/л)	0,84 (0,40-1,08)	0,92±0,74	0,40 (0,24-0,78)	0,76±1,14	0,028
Фибриноген (г/л)	5,4 (4,4-6,3)	5,4±1,6	4,3 (3,7-5,6)	4,9±1,9	0,111

Примечание: здесь и в таблицах 6,7: MCH - среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, MCV – среднего объема эритроцитов, RDW-CV – ширина распределения эритроцитов.

Note: here and in tables 6,7: MCH is the average content of hemoglobin in erythrocytes, MCV is the average volume of erythrocytes, RDW-CV is the width of distribution of erythrocytes.

Таблица 4

Характеристики вирусного поражения легких по данным компьютерной томографии

Table 4

Characteristics of viral lung damage according to computed tomography data

Показатель	Группа больных				p =
	основная (n= 78)		сравнения (n=39)		
	абс. число	%	абс. число	%	
КТ-1	34	44	19	49	0,745
КТ-2	44	56	20	51	0,745
симптом «матового стекла»	18	23	15	39	0,127
симптом «бульжной мостовой» с консолидацией / или при её отсутствии	45	58	17	44	0,213
симптомы «матового стекла» и консолидации паренхимы <50 % легочного объема	4	5	0	0	0,371
консолидация легочной паренхимы	1	1	1	3	0,808

больных на фоне лечения наблюдалось сопоставимое уменьшение доли пациентов с КТ-симптомом «матового стекла» с одновременным увеличением доли пациентов с развитием локального линейного пневмофиброза. Удельный вес пациентов с КТ-симптомом «бульжной мостовой» с консолидацией паренхимы легких или при её отсутствии снизился на 14-21 день в основной группе пациентов. В основной группе наблюдался больший удельный вес исхода в виде развития КТ-симптома консолидации легочной паренхимы без других симптомов паренхиматозного поражения легких.

Для прогнозирования влияния клинических характеристик и дополнительной терапии на исходы поражения легких, связанного с коронавирусом SARS-CoV-2, было выполнено моделирование с помощью метода логистического регрессионного анализа ряда клинико-лабораторных исходов: уменьшение активности системного воспаления, определяемое как снижение сывороточного содержания СРБ <20 мг/л к 7 дню госпитализации; достижение первого из двух отрицательных результатов определения РНК SARS-CoV-2 к 14 дню госпитализации. Показано значимое влияние показателей красной крови и количества тромбоцитов крови на достижения сывороточного содержания СРБ <20 мг/л к 7 дню госпитализации у больных с поражением легких, связанным с коронавирусом SARS-CoV-2 (табл. 6). Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН) оказывало значимое и наиболее выраженное влияние (ОШ 1,273; 95% ДИ 1,028-1,577) на

достижение сывороточного содержания СРБ <20 мг/л к 7 дню госпитализации, при увеличении этого показателя отношение шансов достижения изучаемого исхода увеличивалось. Показатель ширины распределения эритроцитов (RDW-CV) также оказывал значимое влияние на достижение уровня СРБ <20 мг/л к 7 дню. Дополнительная терапия с применением фиксированной комбинации фолиевой кислоты и витаминов В₆, В₁₂ не оказывала статистически значимого влияния на уровень С-реактивного белка, однако включение этого фактора в логистическую регрессионную модель ассоциировалось с улучшением ее качества, определяемого с помощью теста отношения правдоподобия.

Для оценки вклада фиксированной комбинации фолиевой кислоты с витаминами В₆, В₁₂, показателей красной крови и количества тромбоцитов в сроки достижения первого из двухкратно полученных отрицательных результатов исследований биологического материала на РНК SARS-CoV-2 были построены модели множественной линейной регрессии (табл. 7). Показана значимая причинно-следственная связь умеренной силы (множественный коэффициент линейной корреляции R =0,411) между средним объемом эритроцитов, количеством тромбоцитов и сроками достижения (количество дней) первого отрицательного результата анализа биологического материала из дыхательных путей на РНК вируса SARS-CoV-2. Применение фолиевой кислоты не оказывало самостоятельного влияния на изучаемый ис-

Таблица 5

Характеристики вирусного поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) в динамике на 14-21 день госпитализации

Table 5

Dynamic characteristics of viral lung damage according to computed tomography (CT) data on days 14-21 of hospitalisation

Показатель	Количество больных с КТ-симптомами				
	до лечения		на 14 - 21 день		p
	абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6
Основная группа (n=65)					
Степень изменений КТ-0 (нет изменений в легких)	0	0	2	3,1	0,471
Степень изменений КТ-1 (<25 % легких)	25	39	26	40	0,996
Степень изменений КТ-2 (25 – 50 % легких)	39	60	29	45	0,114
симптом «матового стекла»	16	25	6	9	0,035
симптом «бульжной мостовой» с консолидацией / или при её отсутствии	43	66	26	40	0,005
симптомы «матового стекла» и консолидации паренхимы <50 % легочного объема	4	6	4	6	0,716
изолированная консолидация легочной паренхимы	0	0	15	23	<0,001
ретикулярные изменения	0	0	1	2	0,980
Локальный линейный фиброз	1	2	13	20	0,002
1	2	3	4	5	6
Группа сравнения (n=39)					
Показатели	до лечения (1)	%	на 14- 21 день (2)	%	
Степень изменений КТ-0 (нет изменений в легких)	0	0	2	5	0,477
Степень изменений КТ-1 (<25 % легких)	20	51	18	46	0,823
Степень изменений КТ-2 (25 – 50 % легких)	19	49	16	41	0,648
симптом «матового стекла»	16	41	4	10	0,004
симптом «бульжной мостовой» с консолидацией / или при её отсутствии	19	49	15	39	0,497
симптомы «матового стекла» и консолидации паренхимы <50 % легочного объема	0	0	0	0	-
изолированная консолидация легочной паренхимы	2	5	8	21	0,090
ретикулярные изменения	0	0	1	3	0,989
Локальный линейный фиброз	2	5	10	26	0,028

ход заболевания, однако дополнительное включение этого фактора в модель множественной линейной регрессии ассоциировалось с некоторым увеличением коэффициентов множественной линейной регрессии и детерминации, что позволило оценить качество модели как улучшенное.

В крупном наблюдательном европейском исследовании госпитализированных пациентов с коро-

навирусной инфекцией COVID-19 показана частота дефицита сывороточного уровня фолиевой кислоты, достигавшая 11,4 % [12]. В указанном исследовании не оценивалось содержание сывороточного гомоцистеина, фолиевой кислоты в эритроцитах, что не позволило авторам дать определенную оценку взаимосвязи дефицита фолиевой кислоты с исходами заболевания.

Таблица 6

Параметры и характеристика модели логистической регрессии для прогнозирования влияния фолиевой кислоты на достижение сывороточного содержания С-реактивного белка <20 мг/л к 7 дню госпитализации у больных с поражением легких, связанным с вирусом SARS-CoV-2

Table 6

Parameters and characteristics of the logistic regression model for prediction of the effect of folic acid on the achievement of serum C-reactive protein <20 mg / L by the 7th day of hospitalisation in patients with lung damage associated with the SARS-CoV-2 virus

Показатели	Коэффициент регрессии ± станд. ошибка	Отношение шансов (95 %-ный доверит. интервал)	χ ² Вальда	р Вальда
Прием фолиевой кислоты	-1,342 ± 0,737	0,261 (0,0617; 1,107)	3,321	0,068
Эритроциты	2,988 ± 2,058	19,841 (0,351; 1120,089)	2,108	0,147
Hb	0,0188 ± 0,125	1,019 (0,797; 1,302)	0,0225	0,881
MCV	0,162 ± 0,0909	1,176 (0,984; 1,406)	3,194	0,074
MCH	0,242 ± 0,109	1,273 (1,028; 1,577)	4,904	0,027
Ht	-0,258 ± 0,405	0,772 (0,349; 1,709)	0,407	0,524
RDW-CV	0,591 ± 0,294	1,806 (1,014; 3,214)	4,035	0,045
Тромбоциты	0,00669 ± 0,00491	1,007 (0,997; 1,016)	1,860	0,173
Константа	-36,512 ± 14,955	0,000000000000000139 (2,592E-029; 0,000745)	5,961	0,015

Модель полностью: Logit P = -36,512 - (1,342 * Прием фолиевой кислоты) + (2,988 * Эритроциты) + (0,0188 * Hb) + (0,162 * MCV) + (0,242 * MCH) - (0,258 * Ht) + (0,591 * RDW-CV) + (0,00669 * Тромбоциты)
Тест отношения правдоподобия: 13,925 (P = 0,084)
-2*Log(Likelihood) = 56,980

Примечание: прием фолиевой кислоты – при наличии приема препарата фолиевой кислоты принят равным 1, при отсутствии приема препарата фолиевой кислоты принят равным 0.

Note: intake of folic acid: 1 for intake of the folic acid preparation, 0 for absence of intake of the folic acid preparation.

Таблица 7

Параметры и характеристика модели множественного линейного регрессионного анализа для оценки влияния применения фиксированной комбинации фолиевой кислоты с пиридоксином гидрохлоридом и цианокобаламином, показателей красной крови и количества тромбоцитов на время появления первого отрицательного ПЦР-теста у госпитализированных больных с поражением легких, вызванным коронавирусом SARS-CoV-2

Таблица 7

Parameters and characteristics of the multiple linear regression analysis model for evaluation of the effect of a fixed combination of folic acid with pyridoxine hydrochloride and cyanocobalamin, red blood counts and platelet counts at the time of the first negative PCR test in hospitalised patients with lung damage caused by the SARS-CoV-2 coronavirus

Показатель	β±σ	р
Регрессионная модель влияния показателей красной крови и количества тромбоцитов на время появления первого отрицательного ПЦР-теста		
MCV	-0,340±0,114	0,004
Тромбоциты	-0,0239±0,0112	0,037
R = 0,411 ; R ² = 0,169 ; F = 5,979 ; p = 0,004		
Регрессионная модель влияния применения фиксированной комбинации фолиевой кислоты с пиридоксином гидрохлоридом и цианокобаламином, показателей красной крови и количества тромбоцитов на время появления первого отрицательного ПЦР-теста		
Прием фолиевой кислоты	-2,475±1,969	0,214
MCV	-0,347±0,114	0,003
Тромбоциты	-0,0240±0,0112	0,036
R = 0,437 ; R ² = 0,191 ; F = 4,552 ; p = 0,006		

В мировой медицинской практике имеется опыт применения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний фолиевой кислоты в высоких дозах (от 10 до 80 мг в сутки) без клинически явных токсических и побочных эффектов, приводившего к снижению уровня гомоцистеина в крови, снижению частоты прогрессирующих форм атеросклеротического поражения сосудов [13, 14].

В проведенном нами открытом сравнительном исследовании показано уменьшение доли пациентов с КТ-симптомом «бульжной мостовой», увеличение удельного веса пациентов с трансформацией вирусного поражения легких в участки организуемой пневмонии (консолидации паренхимы легких) к 14-21 дню госпитализации у пациентов, дополнительно принимающих фолиевую кислоту в комбинации с витаминами В₆, В₁₂. У больных, не получающих этих микронутриентов, в указанные сроки не наблюдалась значимая динамика указанных КТ-симптомов. Уменьшение в объеме изменений в легких, по данным компьютерной томографии легких, с постепенным восстановлением воздушности легочной паренхимы или нарастанием консолидации и формированием картины организуемой пневмонии является проявлением естественного течения вирусного поражения легких при инфекционном заболевании COVID-19 по данным наблюдательных клинических исследований [15]. КТ-симптом «бульжной мостовой» рядом исследователей оценивается как предиктор неблагоприятного течения поражения легких при коронавирусной инфекции.

В представленном нами исследовании впервые дана оценка вклада дополнительного применения фиксированной комбинации фолиевой кислоты с пиридоксина гидрохлоридом и цианкобаламином в развитие рентгенологических и клинико-лабораторных исходов поражения легких у пациентов с COVID-19 в зависимости от фенотипических характеристик инфекционного заболевания, включая показатели красной крови и количество тромбоцитов периферической крови.

Полученные нами результаты исследования позволяют прогнозировать более значимое влияние фиксированной оральной комбинации высоких доз фолиевой кислоты с пиридоксином гидрохлоридом и цианкобаламином на активность воспаления, сроки достижения отрицательного результата определения РНК SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 в сочетании с анемией, тромбоцитопенией.

Заключение

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы.

Дополнительное применение фиксированной комбинации высоких доз фолиевой кислоты с пиридоксином гидрохлоридом и цианкобаламином в комплексе со стандартной терапией у больных с поражением легких, связанным с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2, ассоциируется с достижением симптомов обратного развития патологического процесса к 14-21 дню заболевания по данным компьютерной

томографии легких, в частности с уменьшением частоты симптома «бульжной мостовой», увеличением удельного веса пациентов с трансформацией вирусного поражения легких в участки изолированной консолидации паренхимы легких.

Применение фиксированной комбинации высоких доз фолиевой кислоты с пиридоксином гидрохлоридом и цианкобаламином у больных, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, усиливает влияние показателей красной крови и количества тромбоцитов на такие исходы вирусного поражения легких, как снижение уровня сывороточного С-реактивного белка менее 20 мг/л к седьмому дню госпитализации, продолжительности стационарного лечения пациента до первого отрицательного результата исследований биологического материала на РНК вируса SARS-CoV-2.

Литература / References

1. Woolf SH, Chapman DA, Lee JH. COVID-19 as the Leading Cause of Death in the United States. *Journal of the American Medical Association*. 2021; 325(2):123–124. DOI:10.1001/jama.2020.24865.
2. Лобанова ОА, Трусова ДС, Руденко ЕЕ, Проценко ДД, Коган ЕА Патоморфология новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020; 35(3): 47–52. DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-47-52>. [Lobanova OA, Trusova DS, Rudenko EE, Protsenko DD, Kogan EA Pathomorphology of the new coronavirus infection COVID-19. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020; 35 (3): 47-52. DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-47-52>. (In Russian)]
3. Djuric D, Jakovljevic V, Zivkovic V, Srejovic I. Homocysteine and homocysteine-related compounds: An overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems (Review). *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2018; 96 (10): 991-1003. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0112.
4. Li T, Chen Y, Li J, Yang X, Zhang H, Qin X, Hu Y, Mo Z. Serum homocysteine concentration is significantly associated with inflammatory/immune factors. *PLoS ONE*, 2015; 10(9) Accessed August 03, 2021. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0138099>
5. Sheybani Z, Dokoohaki MH, Negahdaripour M, Dehdashti M, Zolghadr H, Moghadami M, Masoompour SM, Zolghadr AR The Role of Folic Acid in the Management of Respiratory Disease Caused by COVID-19. *Cambridge: Cambridge Open Engage*. 2020. Preprint. Accessed August 03, 2021. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12034980.v1>
6. Serseg T, Benarous K, Yousfi M. Hispidin and Lepidine E: two Natural Compounds and Folic acid as Potential Inhibitors of 2019-novel coronavirus Main Protease (2019-nCoV^Mpro), molecular docking and SAR study. *Current Computer-Aided Drug Design*. 2020; 21. Accessed August 03, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32321407/>

7. Yang Z, Shi J, He Z, Lü Y, Xu Q, Ye C, Chen S, Tang B, Yin K, Lu Y, Chen X Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(7): 6037 - 6048. Accessed August 03, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185104/>

8. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версии 7 (03.06.2020) Ссылка активна на 03.08.2021. [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 7 Accessed August, 03, 2021 (In Russian)] https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf

9. Kostakis I, Smith GB, 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). 2021; 159:150-157 Accessed August 03, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7648887/>

10. Chen X, Tang Y, Mo Y, Li S, Lin D, Yang Z, Sun H, Qiu J, Liao Y, Xiao J, Chen X, Wu X, Wu R, Dai Z. A diagnostic model for coronavirus disease 2019 (COVID-19) based on radiological semantic and clinical features: a multi-center study. *European Radiology*. 2020; 30: 4893–4902 Accessed August 03, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06829-2>

11. Авдеев СН. Интенсивная терапия в пульмонологии: Монография (Серия монографий Российского респираторного общества под ред. АГ Чучалина). Т.1. М.: Издательство «Атмосфера», 2014. 304 с. [Avdeev SN. Intensive therapy in pulmonology: Monograph (Series of monographs of the Russian Respiratory Society, edited by AG Chuchalin). Vol. 1. M.: Publishing house Atmosphere, 2014. 304 p. (In Russian)]

12. Meisel E, Efros O, Bleier J, Halevi TB, Segal G, Rahav G, Leibowitz A, Grossman E Folate Levels in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019. 2021; 13: 812 Accessed August 03, 2021. <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/3/812>

13. McCarty MF Oster rediscovered-mega-dose folate for symptomatic atherosclerosis. *Medical Hypotheses*. 2007; 69 (2): 325 - 332. DOI: 10.1016/j.mehy.2004.11.049.

14. Capelli I, Cianciolo G, Gasperoni L, Zappulo F, Tondolo F, Cappuccilli M, La Manna G. Folic Acid and Vitamin B12 Administration in CKD, Why Not?. 2019;11 (2): 383 Accessed August 03, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30781775/>

15. Тюрин ИЕ, Струтынская АД Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные). *Пульмо-*

нология. 2020; 30 (5): 658–670. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670 [Tyurin IE, Strutyinskaya AD Visualization of changes in the lungs during coronavirus infection (literature review and own data). 2020; 30 (5): 658-670. DOI: 10.18093 / 0869-0189-2020-30-5-658-670 (In Russian)]

Сведения об авторах

Цеймах Ирина Яковлевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры, старший научный сотрудник, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; тел.: +7 909 5053537; e-mail: irintsei@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9978-5156>

Костюченко Геннадий Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделением, Краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 656024, г. Барнаул, ул. Ляпушевского, д. 1; тел. + 7 963 5787059; e-mail: gkostyuchenko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4435-6290>

Богачев Дмитрий Евгеньевич, клинический ординатор, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; тел.: +7 923 780 51 18; e-mail: rt3024@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6906-0069>

Зубова Ольга Александровна, начальник госпиталя, Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн; адрес: Российская Федерация, 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, д. 112; тел.: +7 (3852) 566373; e-mail: altai_kgvv@mail.ru

Коновалов Владимир Константинович, д.м.н., профессор, кафедры, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, тел. +7 962 819 94 47; e-mail: kon4867@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8278-0893>

Корнилова Татьяна Александровна, заведующая отделением, Городская больница №5, г. Барнаул; Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, д. 75, тел. +7 9609430733; e-mail: takkorn@rambler.ru

Харлова Алена Геннадьевна, заместитель начальника госпиталя по медицинской части, Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн; адрес: Российская Федерация, 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, д. 112; тел. +7 (3852) 566371; e-mail: altai_kgvv@mail.ru

Цеймах Александр Евгеньевич, к.м.н., ассистент кафедры, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; тел. +7 909 504 4547; e-mail: alevtsei@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1199-3699>

Шойхет Яков Нахманович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, член-корреспондент РАН; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; тел. +7 385 268 5023; e-mail: starok100@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Author information

Irina Ya. Tseimakh, Dr.Med.Sci., Professor, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(909)5053537; e-mail: irintsei@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9978-5156>

Gennadij I. Kostyuchenko, Dr.Med.Sci., Professor, head of department, Regional Clinical Hospital; Address: 1, Lyapidevsky Str., Barnaul, Russian Federation 656024; Phone + 7(963)578 7059; e-mail: gkostyuchenko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4435-6290>

Dmitry E. Bogachev, clinical resident, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(923)7805118; e-mail: rt3024@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6906-0069>

Olga A. Zubova, head of the hospital, Altai Regional Hospital for War Veterans; Address: 112, Zmeinogorsky, tract, Barnaul, Russian Federation 656045; Phone: +7(3852)566373; e-mail: altai_kgvv@mail.ru

Vladimir K. Kononov, Dr.Med.Sci., Professor, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(962)8199447; e-mail: kon4867@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8278-0893>

Tatyana A. Kornilova, head of the department, City Hospital No. 5, Barnaul; Address: 75, Zmeinogorsky, tract, Barnaul, Russian Federation 656045; Phone: +7(960)9430733; e-mail: takkorn@rambler.ru

Alena G. Kharlova, deputy head of the hospital for medical affairs, Altai Regional Hospital for War Veterans; Address: 112, Zmeinogorsky, tract, Barnaul, Russian Federation 656045; Phone: +7 (3852)566371; e-mail: altai_kgvv@mail.ru

Alexander E. Tseimakh, Dr.Med.Sci., assistant, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(385)2685023; E-mail: alevtsei@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1199-3699>

Yakov N. Shoikhet, Dr.Med.Sci., Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(385)2685023; e-mail: starok100@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Дата поступления 30.07.2021

Дата рецензирования 16.10.2021

Принята к печати 11.11.2021

Received 30 July 2021

Revision Received 16 October 2021

Accepted 11 November 2021