

© ШПАГИНА Л.А., КОТОВА О.С., ШПАГИН И.С., КАРМАНОВСКАЯ С.А., ЛОКТИН Е.М., РУКАВИЦЫНА А.А., КУЗНЕЦОВА Г.В., ГЕРАСИМЕНКО Д.А., АНИКИНА Е.В., ЧИРКОВА Е.В.

УДК 616.24-036.12-057:613.632.4/.633

DOI: 10.20333/25000136-2023-1-80-88

## Легочная гипертензия при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ

Л.А. Шпагина, О.С. Котова, И.С. Шпагин, С.А. Кармановская, Е.М. Локтин, А.А. Рукавицына, Г.В. Кузнецова, Д.А. Герасименко, Е.В. Аникина, Е.В. Чиркова

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск 630051, Российская Федерация

**Цель исследования:** определить особенности легочной гемодинамики при обострениях хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ассоциированных с вирусной инфекцией, и в течение последующего года.

**Материал и методы.** В проспективное когортное наблюдательное исследование включали больных ХОБЛ (спирографический критерий), госпитализированных с обострением: вирус-ассоциированным (n=60), бактериальным (n=60) или вирусно-бактериальным (n=60). Группа контроля – условно здоровые (n=30). Вирус-ассоциированные обострения диагностировали методом ПЦР-РВ (материал – мокрота или жидкость бронхоальвеолярного лаважа). Всем больным в период обострения и через 12 мес выполнили Допплер-эхокардиографическое исследование. В период обострения определяли газовый состав артериальной крови, уровень Д-димера, концентрации протеинов сыворотки методом твердофазного ИФА. Взаимосвязи устанавливали логистической регрессией.

**Результаты.** Частота легочной гипертензии (ЛГ) в период обострения составила в группе вирус-ассоциированных обострений 82%, вирусно-бактериальных 78%, бактериальных 52%. Через 12 мес ЛГ была у 62%, 57% и 38% больных соответственно. Относительно бактериальных обострений шансы ЛГ в отдаленный период вирус-ассоциированного были выше в 2,6 раза, вирусно-бактериального – в 2,1 раза. Обострения ХОБЛ вирусной этиологии характеризовались нарушением диастолической функции правого желудочка, в том числе в отдаленном периоде. Независимыми предикторами ЛГ после вирус-ассоциированного обострения ХОБЛ были N-терминальный пептид проколлагена III (ОШ 1,54), фактор роста фибробластов 2 (ОШ 1,45), матриксная металлопротеиназа-1 (ОШ 1,32), парциальное напряжения кислорода артериальной крови (ОШ 1,18) и Д-димер (ОШ 1,62).

**Заключение.** Обострения ХОБЛ, ассоциированные с вирусной или вирусно-бактериальной инфекцией, отличаются частотой и тяжестью легочной гипертензии, правожелудочковой дисфункцией и взаимосвязаны с легочной гипертензией в отдаленном периоде.

**Ключевые слова:** респираторная вирусная инфекция, хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, молекулярные маркеры, наблюдательное исследование.

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

**Для цитирования:** Шпагина ЛА, Котова ОС, Шпагин ИС, Кармановская СА, Локтин ЕМ, Рукавицына АА, Кузнецова ГВ, Герасименко ДА, Аникина ЕВ, Чиркова ЕВ. Легочная гипертензия при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(1):80-88. DOI: 10.20333/25000136-2023-1-80-88

## Pulmonary hypertension in patients with virus-associated COPD exacerbation

L.A. Shpagina, O.S. Kotova, I.S. Shpagin, S.A. Karmanovskaya, E.M. Loktin, A.A. Rukavitsyna, G.V. Kuznetsova, D.A. Gerasimenko, E.V. Anikina, E.V., Chirkova E.V.

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk 630051, Russian Federation

**The aim of the research.** To define peculiarities of pulmonary artery hemodynamics in virus-associated exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and within the following year.

**Material and methods.** Patients with COPD (the spirometry criterion) exacerbations were enrolled into an observational prospective cohort study. They were hospitalised with virus-associated (n=60), bacterial (n=60) and viral-bacterial (n=60) exacerbations. The control group was constituted by subjects with no corresponding pathology (n=30). Virus-associated exacerbations were diagnosed according to sputum or bronchoalveolar lavage fluid investigation by the real time PCR method. During the index exacerbation and after 12 months of follow up, Doppler echocardiography was done for all patients. Additionally, arterial blood gases, D-dimer assessment and serum protein measurement by enzyme-linked immunosorbent assay were performed during the exacerbation. The relationships were explored using logistic regression.

**Results.** The rate of pulmonary hypertension during exacerbation was 82% in virus-associated, 78% in viral-bacterial and 52% in bacterial COPD exacerbations groups. After 12 months of follow-up, pulmonary hypertension was noted in 62%, 57% and 38% of patients respectively. The odds of pulmonary hypertension in the long term after virus-associated COPD exacerbations were 2.6-fold higher after viral-bacterial and 2.1-fold higher in comparison to the bacterial one. COPD exacerbations of viral aetiology were characterised by diastolic dysfunction of the right ventricle during exacerbation and in the long term. Independent predictors of pulmonary hypertension 12 months after virus-associated or viral-bacterial COPD exacerbations were N-terminal propeptide of type-III procollagen (OR 1.54), fibroblast growth factor 2 (OR 1.45), matrix metalloproteinase-1 (OR 1.32), partial oxygen tension in arterial blood (OR 1.18) and D-dimer (OR 1.62).

**Conclusion.** Exacerbations of COPD associated with virus or viral-bacterial respiratory infection are distinguishable by more prominent pulmonary hypertension, right ventricle dysfunction and interconnected with development of pulmonary hypertension in the long term.

**Key words:** viral respiratory infection, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, molecular markers, observational study.

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

**Citation:** Shpagina LA, Kotova OS, Shpagin IS, Karmanovskaya SA, Loktin EM, Rukavitsyna AA, Kuznetsova GV, Gerasimenko DA, Anikina EV, Chirkova EV. Pulmonary hypertension in patients with virus-associated COPD exacerbation. *Siberian Medical Review*. 2023;(1):80-88. DOI: 10.20333/25000136-2023-1-80-88

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из наиболее распространенных и тяжелых хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Доля больных ХОБЛ в мире составляет 10,3% [1], в России – 15,3% [2]. Ущерб от ХОБЛ для общественного здоровья определяется неуклонно прогрессирующим течением заболевания с развитием функциональной недостаточности, что приводит к инвалидизации и снижает продолжительность жизни больных. ХОБЛ – третья причина смерти от хронических неинфекционных заболеваний [3]. Вместе с тем, данная патология характеризуется значительной вариабельностью течения и прогноза [4, 5]. Основой патогенеза ХОБЛ является воспалительный ответ бронхолегочной системы на воздействие внешнего повреждающего фактора. В процесс воспаления вовлекаются и сосуды системы легочной артерии [6], что приводит к развитию легочной гипертензии у 39,2 % больных. Тяжелую форму легочной гипертензии наблюдают только у 7,2% больных [7], что согласуется с представлением о ХОБЛ как гетерогенной патологии. Закономерно развитие правожелудочковой дисфункции вследствие увеличения постнагрузки, а также структурного ремоделирования сердца при системном воспалении, связанном с ХОБЛ [8]. Легочная гипертензия – маркер неблагоприятного течения ХОБЛ и ассоциирована со снижением переносимости нагрузки [9,10] и выживаемости [11]. Знание факторов, взаимосвязанных с развитием легочной гипертензии, необходимо для оптимизации подходов к профилактике и лечению ХОБЛ.

Установлено, что основным механизмом прогрессирования ХОБЛ являются обострения – клинически значимые эпизоды усиления респираторных симптомов, требующие интенсификации терапии [12]. Фенотип с частыми обострениями – один из наиболее тяжелых, характеризуется в том числе легочной гипертензией [4, 13, 14]. В числе наиболее значимых триггеров обострений ХОБЛ – респираторная вирусная инфекция, ответственная за 44,1% случаев [15]. Особенности легочной гемодинамики при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ, а также влияние вирусной инфекции на легочную гипертензию и структурно-функциональные особенности правых отделов сердца в отдаленном периоде все еще изучены недостаточно.

**Цель исследования:** определить особенности легочной гемодинамики при обострениях хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ассоциированных с вирусной инфекцией, и в течение последующего года, в сравнении с обострениями бактериальной этиологии.

## Материал и методы

В одноцентровое когортное наблюдательное исследование включали больных, госпитализированных с вирус-ассоциированными (n=60), бактериальными (n=60) и вирусно-бактериальными (n=60) обострениями ХОБЛ. Результаты измерений сывороточных концентраций протеинов оценивали в сравнении с контрольной группой условно здоровых лиц (n=30), сопоставимых по полу и возрасту.

Диагноз хронической обструктивной болезни легких был установлен ранее индексного обострения, в стабильную фазу заболевания, на основании спирометрического критерия – отношение постбронходилаторного объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) менее или равно 0,7 [12]. На визите скрининга проводили ретроспективную оценку спирограмм, включая приемлемость и воспроизводимость маневра. Обострение ХОБЛ устанавливали при клинически значимом ухудшении респираторных симптомов, превышающем по интенсивности обычные ежедневные колебания, продолжающемся 2 суток и более и определяющим показания к интенсификации терапии. Для диагностики вирус-ассоциированных обострений исследовали мокроту или жидкость бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на РНК вирусов гриппа А и В, риновируса, респираторно-синциального вируса или коронавируса SARS-CoV-2. Для диагностики обострений, связанных с бактериальной инфекцией, выполняли стандартное бактериологическое исследование и/или тест на прокальцитонин крови иммунохроматографическим методом и/или оценивали число нейтрофилов в мокроте/ЖБАЛ. При выявлении РНК вируса и отсутствии признаков бактериальной инфекции случай относили к страте вирус-ассоциированных обострений. При выделении бактерий из мокроты/ЖБАЛ культуральным методом или положительном результате теста на прокальцитонин или при наличии нейтрофилеза мокроты/ЖБАЛ (более 64% клеток – нейтрофилы) диагностировали бактериальное обострение. В случае наличия одновременно маркеров вирусной и бактериальной инфекции диагностировали вирусно-бактериальное обострение.

Среднее давление в легочной артерии (СДЛА), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), структуру и функцию правого желудочка оценивали методом Допплер-эхокардиографии. Давление в легочной артерии рассчитывали исходя из скорости потока легочной регургитации в начале диастолы. Легочную гипертензию диагностировали при наличии высокой вероятности по данным эхокардиографии [16] и значении СДЛА более 25 мм рт ст. При значении СДЛА

35 мм рт ст и более диагностировали тяжелую легочную гипертензию [17].

При наборе больных применяли следующие критерии включения и невключения (табл. 1).

Спирографию с пробой с бронхолитиком выполняли согласно рекомендациям Российского респираторного общества [12]. Исследовали газовый состав артериальной крови. Обследование больных проводили во время индексного обострения и через 12 месяцев после выписки из стационара.

По известным данным, для развития легочной гипертензии и правожелудочковой дисфункции у больных ХОБЛ значимы процессы воспаления, фиброза в рамках ремоделирования бронхиол и стенок самих сосудов, активации протеаз (через последующее развитие эмфиземы), избыточного тромбообразования, гипоксемии [18]. Соответственно, для исследования биомеханизмов, связывающих развитие легочной гипертензии и этиологически обусловленные фенотипы ХОБЛ, а также с целью поиска прогностических маркеров во время обострения были исследованы показатели газового состава артериальной крови, гемостаза и серия протеинов, участвующих в вышеназванных патогенетических процессах.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли концентрации эозинофильного катионного белка (ЕСР), интерлейкина 5, нейтрофильной эластазы, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1), фактора роста фибробластов 2, трансформирующего фактора роста бета 1 (TGFβ1), гиалуриновой кислоты, N-терминального пептида проколлагена III (PIINP), матриксных металлопротеиназ 1 и 9 (MMP 1 и 9), интерлейкина 1β, С-реактивного белка (СРБ). Фибриноген крови исследован методом Клаусса, Д-димер – иммунотурбодиметрическим методом.

Статистический анализ выполнен с использованием программ для ПК SPSS 24 версии. Уровень зна-

чимости для отклонения нулевой гипотезы  $p < 0,008$  при сравнении четырех групп,  $p < 0,01$  при сравнении трех групп с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений,  $p < 0,05$  для регрессионного анализа. Нормальность распределения данных оценивали методом Колмогорова-Смирнова. Методы описательной статистики включали: расчет медианы и межквартильного интервала для непрерывных переменных, данные представлены в виде Me (25-й; 75-й процентиль), определение долей для ординальных и номинальных, результат представлен в процентах. Сравнение групп по количественным переменным проводили методом Крускала—Уоллиса, по качественным – критерием  $\chi^2$ , если общее количество наблюдений было не менее 50 и количество наблюдений каждого варианта значений не менее 5. Сравнение зависимых выборок (значение показателя в период обострения и через 12 месяцев) проводили при помощи теста Вилкоксона. Взаимосвязи определяли методом логистической регрессии. Построение многофакторных моделей проводили последовательным исключением факторов, вошедших в прогноз со статистически незначимыми весовыми коэффициентами, начиная с фактора с наименьшим весовым коэффициентом. Все модели скорректированы по полу, возрасту, ОФВ1, индексу пачка-лет.

При выполнении исследования руководствовались этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации и этическими нормами и правилами, предусмотренными Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Этическая экспертиза исследования проведена комитетом по этике ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, одобрение этического комитета получено.

Финансирование. Государственное задание 056-00034-21-00.

Таблица 1

**Критерии включения и невключения больных в исследование**

Table 1

**Inclusion and exclusion criteria**

Критерии включения	Критерии невключения
1. Письменное информированное согласие больного на участие в исследовании.	1. Потребность в длительной кислородотерапии или домашней неинвазивной вентиляции легких в стабильную фазу болезни
2. Диагноз ХОБЛ, установленный на основании спирографического критерия.	2. Другие, кроме ХОБЛ, хронические заболевания бронхолегочной системы, в том числе бронхиальная астма
3. Мужчины и женщины в возрасте 45 – 65 лет	3. Хронические воспалительные заболевания, включая аутоиммунные, ВИЧ инфекцию
3. Обострение ХОБЛ, требующее госпитализации, продолжительностью не более 3-х суток	4. Хирургическое вмешательство с уменьшением объема легких в анамнезе
3. Наличие доступных для повторного анализа данных спирографического исследования, выполненного не ранее чем за 52 недели до визита скрининга.	5. Клинически значимая деформация грудной клетки
4. Значения ОФВ1 после ингаляции бронхолитика от 30% до 79%.	6. Пневмония в день госпитализации
5. В группу контроля – отсутствие клинически значимых заболеваний и травм, выявляемых доступными методами.	7. Злокачественные новообразования
	8. Установленный диагноз коагулопатии
	9. Сердечная недостаточность III стадии, хроническая болезнь почек С5, цирроз печени класс В и С по Чайлд-Пью
	10. Наличие противопоказаний к диагностическим процедурам исследования
	11. Отсутствие признаков вирусной или бактериальной инфекции
	12. Неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования.

### Результаты и обсуждение

Исходные демографические характеристики, статус курения больных, диагностический критерий, коморбидность представлены в таблице 2. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, статусу курения. Все больные получали терапию, согласно требованиям Федеральных клинических рекомендаций [12].

В группе вирус-ассоциированных обострений из мокроты/ЖБАЛ 45 (75%) больных была выделена РНК риновируса, 12 (20%) – респираторно-синцитиального вируса, 3 (5%) – вирусов гриппа. В группе вирусно-бактериальных обострений вирусная инфекция была представлена риновирусом в 43 (72%), респираторно-синцитиальным вирусом в 15 (25%) и вирусами гриппа в 2 (3%) случаях.

В период обострения легочная гипертензия была выявлена у 49 (812%) больных в группе вирус-индуцированных обострений, у 47 (78%) в группе вирусно-бактериальных и у 31 (52%) больного в группе бактериальных обострений,  $\chi^2=12,1$ ,  $p=0,005$ , значимость различий по отношению к группе бактериальных обострений. По данным логистического регрессионного анализа шанс легочной гипертензии при вирус-индуцированных обострениях больше в 4 раза (ОШ 4,17, 95% ДИ 1,81 – 9,61, статистика Вальда 11,4,  $p=0,001$ ), при вирусно-бактериальных – в 3,4 раза (ОШ 3,38, 95% ДИ 1,51 – 7,56, статистика Вальда 8,9,  $p=0,003$ ) в сравнении с бактериальными. Тяжелую легочную гипертензию определили у 31 (52%), 34 (57%) и 14 (23%) больных соответственно.  $\chi^2=6,9$ ,  $p=0,007$ . Отношение шансов повышения давления в легочной артерии более 35 мм рт ст в сравнении с группой бактериальных обострений для вирус-инду-

цированных равнялось 3,51 (95% ДИ 3,59 – 7,75, статистика Вальда 9,9,  $p=0,002$ ), для вирусно-бактериальных 4,3 (95% ДИ 1,94 – 9,51, статистика Вальда 13,2,  $p<0,001$ ).

При оценке через 12 месяцев легочная гипертензия выявлена у 37 (62%) больных, перенесших вирус-ассоциированное, 34 (57%) – вирусно-бактериальное и 23 (38%) – бактериальное обострение,  $\chi^2=8,2$ ,  $p=0,006$ . Логистический регрессионный анализ показал статистически значимую взаимосвязь легочной гипертензии в отделенном периоде с перенесенным вирус-ассоциированным (ОШ 2,59, 95% ДИ 1,23 – 5,44, статистика Вальда 6,4,  $p=0,011$ ) и вирусно-бактериальным обострением (ОШ 2,10, 95% ДИ 1,01 – 4,39, статистика Вальда 4,0,  $p=0,046$ ). При этом частота тяжелой легочной гипертензии через год между группами значимо не различалась – 9 (15%), 7 (10%) и 6 (8%) больных соответственно,  $\chi^2 0,69$ ,  $p=0,257$ . Результаты логистического регрессионного анализа для перенесенных вирус-ассоциированных обострений ОШ 1,59 (95% ДИ 0,52 – 4,83, статистика Вальда 0,68,  $p=0,410$ ), вирусно-бактериальных ОШ 1,19 (95% ДИ 0,37 – 3,82, статистика Вальда 0,86,  $p=0,769$ ).

При эхокардиографии установлены различия в исследуемых группах функциональных нарушений (табл. 3). Вирус-индуцированные и вирусно-бактериальные обострения отличались увеличением СДЛА, ЛСС, диаметра выносящего тракта правого желудочка. В этих же группах наблюдали выраженное нарушение диастолической функции правого желудочка – увеличение времени изоволюметрического расслабления (IVRT). В динамике через 12 месяцев после регресса обострения медиана данного показателя снизилась, но сохранялась повышенной.

Таблица 2

### Основные характеристики пациентов

Table 2

#### Main characteristics of the patients

Параметр	Обострения ХОБЛ			Группа контроля n=30	p
	с вирусной инфекцией n=60	с бактериальной инфекцией n=60	с вирусно-бактериальной инфекцией n=60		
Пол					
Мужчин, n (%)	57 (95)	55 (92)	56 (93)	27 (90)	0,397
Женщин, n (%)	3 (5)	5 (8)	4 (7)	3 (10)	n/p
Возраст, лет	52 (48; 55)	56 (52; 58)	51 (48; 56)	50 (47; 55)	0,141
Статус курения, n (%):					
Курящий	29 (48)	28 (47)	28 (47)	13 (43)	0,192
Бывший курильщик	11 (19)	13 (22)	11 (18)	6 (20)	0,157
Некурящий	20 (33)	19 (31)	21 (35)	11 (37)	0,161
Индекс пачка-лет	22 (19; 26)	21 (18; 25)	23 (20; 26)	22 (20; 24)	0,346
Продолжительность курения	18 (16; 22,5)	17 (15; 22)	19 (16; 21)	19 (15; 21)	0,321
ОФВ1/ФЖЕЛ до индексного обострения, %	0,59 (0,55; 0,64)	0,58 (0,56; 0,63)	0,58 (0,55; 0,63)	97,2 (94,8; 103,6)	0,002*
Коморбидность, n (%)				N/p	
Артериальная гипертензия	13 (22)	14 (23)	15 (25)		0,172
Сахарный диабет	7 (12)	10 (17)	7 (12)		0,106
Сердечная недостаточность	26 (43)	25 (42)	29 (48)		0,340
Ишемическая болезнь сердца	21 (35)	21 (35)	24 (40)		0,079
Ожирение	17 (28)	16 (27)	21 (35)		

Примечание: \* - различия статистически значимы по отношению к группе контроля.

Note: \* - the differences are statistically significant in comparison to the control group.

В период обострений, связанных с респираторной вирусной инфекцией, наблюдали также снижение TAPSE, что свидетельствует о нарушении систолической функции правого желудочка. Через год наблюдения у всех больных показатель TAPSE был не изменен.

Из показателей, характеризующих структуру сердца, у больных вирус-ассоциированными и вирусно-бактериальными обострениями была увеличена площадь правого предсердия, во время обострения и через 12 мес.

В группе бактериальных обострений также наблюдали повышение давления в легочной артерии, диастолическую дисфункцию правого желудочка. Степень увеличения была меньше, чем при обострениях, ассоциированных с вирусной инфекцией, через год медианы показателей достигли референсных значений. Нарушения систолической функции правого желудочка в данной группе не было.

При исследовании серии сывороточных белков выявлено увеличение при вирус-ассоциированных и

Таблица 3

**Структура и функция правых отделов сердца, показатели гемодинамики системы легочной артерии во время обострения ХОБЛ**

Table 3

**Structure and function of right-side heart, pulmonary artery hemodynamics during COPD exacerbations**

Параметр	Обострения ХОБЛ									p2	p3
	с вирусной инфекцией n=60			с бактериальной инфекцией n=60			с вирусно-бактериальной инфекцией n=60				
	В период обострения	Через 12 мес	p1	В период обострения	Через 12 мес	p1	В период обострения	Через 12 мес	p1		
СДЛА, мм рт ст	44 (39-45)	35 (31; 40)	0,001	29 (27-32)	19 (17; 23)	0,001	43 (38-46)	34 (32; 39)	0,002	0,0011,2,4,5	0,0011,2,4,5
ЛСС, ед Вуда	4,2 (3,5; 5,4)	2,9 (1,6; 2,8)	0,001	3,0 (1,8; 3,2)	1,2 (1,1; 1,5)	0,001	4,4 (4,0; 5,3)	2,8 (1,5; 3,2)	0,001	0,0011,2,4,5	0,0031,2,4,5
Диаметр выносящего тракта правого желу- дочка, см	2,8 (2,5; 3,0)	1,9 (1,7; 2,2)	0,002	2,5 (2,3; 2,7)	1,8 (1,7; 2,1)	0,005	2,9 (2,6; 3,1)	2,0 (1,8; 2,2)	0,002	0,0031,2,4,5	0,0021,2,4,5
Площадь правого предсердия, см <sup>2</sup>	15,8 (13,9; 16,0)	15,2 (13,8; 16,1)	0,549	14,6 (13,7; 14,8)	14,8 (13,9; 15,1)	0,413	15,5 (13,7; 16,2)	15,3 (14,0; 15,9)	0,425	0,0071,2,4,5	0,0091,2,4,5
Конечная диастоличе- ская площадь правого желудочка, см <sup>2</sup>	22,1 (19,6; 23,5)	20,8 (19,4; 22,9)	0,346	21,3 (19,1; 23,3)	22,4 (19,2; 23,4)	0,412	20,5 (19,2; 23,7)	19,8 (19,0; 22,9)	0,216	0,322	0,314
Конечная систоличе- ская площадь правого желудочка, см <sup>2</sup>	11,0 (10,7; 12,1)	11,2 (10,8; 11,5)	0,329	11,3 (10,8; 12,0)	11,2 (11,0; 11,9)	0,746	11,2 (10,9; 11,4)	11,1 (10,6; 11,8)	0,699	0,261	0,275
Базальный размер правого желудочка, см	2,9 (2,4; 3,1)	2,6 (2,3; 2,8)	0,143	2,6 (2,2; 2,9)	2,4 (2,2; 2,8)	0,245	2,8 (2,6; 3,0)	2,3 (2,2; 2,5)	0,129	0,134	0,168
Толщина передней стенки правого желу- дочка, мм	4,3 (4,1; 4,5)	4,4 (4,2; 4,6)	0,528	4,4 (4,1; 4,6)	4,2 (4,0; 4,5)	0,620	4,5 (4,2; 4,7)	4,4 (4,3; 4,6)	0,497	0,529	0,545
Систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспи- дального клапана (TAPSE), мм	16 (14; 20)	22 (21; 24)	0,001	21 (20; 23)	21,5 (20; 24)	0,635	16 (15; 21)	22 (20; 23)	0,004	0,0011,2,4,5	0,347

Примечание: p2 – статистическая значимость отличий между группами в период обострения ХОБЛ

p3 – статистическая значимость отличий между группами через 12 мес наблюдения

Различия статистически значимы между группами: 1 – вирус-индуцированных и бактериальных обострений в период обострения, 2 – вирусно-бактериальных и бактериальных обострений в период обострения, 3 – вирус-индуцированных и вирусно-бактериальных обострений в период обострения, 4 – вирус-индуцированных и бактериальных обострений через 12 месяцев после выписки, 5 – вирусно-бактериальных и бактериальных обострений через 12 месяцев после выписки, 6 – вирус-индуцированных и вирусно-бактериальных обострений через 12 месяцев после выписки.

СДЛА – среднее давление в легочной артерии, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

Note: p2 - the statistical significance of differences between the groups during COPD exacerbation

p3 - statistical significance of differences between the groups after 12 months of observation.

The differences are statistically significant between the groups: 1 - virus-induced and bacterial exacerbations during exacerbation, 2 - viral-bacterial and bacterial exacerbations during exacerbation, 3 - virus-induced and viral-bacterial exacerbations during exacerbation, 4 - virus-induced and bacterial exacerbations after 12 months of observation, 5 - viral-bacterial and bacterial exacerbations after 12 months of observation, 6 - virus-induced and viral-bacterial exacerbations after 12 months of observation  
mPAP - mean pulmonary artery pressure, PVR - pulmonary vascular resistance.

вирусно-бактериальных обострениях маркеров активности эозинофилов интерлейкина-5 и эозинофильного катионного белка. Значения интерлейкина-5 составили 11,3 (8,4; 15,9) пг/мл и 10,1 (7,9; 15,2) пг/мл в группах вирус-ассоциированных и вирусно-бактериальных обострений, 0,5 (0,2; 0,8) пг/мл у больных бактериальными обострениями и 0,4 (0,1; 0,6) пг/мл в контрольной группе. Концентрации эозинофильного катионного белка равнялись 62,3 (52,4; 71,0) пг/мл, 69,4 (56,2; 73,9) пг/мл, 17,4 (13,3; 18,7) пг/мл и 15,2 (11,6; 21,9) пг/мл соответственно. Кроме того, в этих группах наблюдали максимальные концентрации профиброзных цитокинов FGF2 – 10,4 (6,2; 14,9) пг/мл, 11,7 (9,8; 15,6) пг/мл, 3,2 (1,1; 5,0) пг/мл, 1,2 (0,9; 1,5) пг/мл и TGFβ1 – 922,4 (875,7; 953,8) пг/мл, 945,8 (868,3; 961,5) пг/мл, 493,9 (449,6; 506,1) пг/мл, 432,5 (411,3; 452,7) пг/мл, маркеров образования фиброзной ткани гиалуроновой кислоты – 185,4 (172,8; 196,3) пг/мл, 179,2 (168,2; 194,4) пг/мл, 67,3 (58,1; 82,4) пг/мл, 29,6 (24,8; 33,7) пг/мл, PIIINP – 249,2 (225,1; 263,7) нг/мл, 252,7 (231,4; 265,8) нг/мл, 31,3 (22,4; 40,6) нг/мл, 10,2 (8,8; 15,6) нг/мл, а также матриксной металлопротеиназы 1 – 235,2 (208,6; 254,9) пг/мл, 228,7 (215,4; 262,6) пг/мл, 191,6 (180,4; 201,6) пг/мл, 187,3 (174,6; 192,5) пг/мл,  $p < 0,01$ , статистическая значимость различий по отношению к группам бактериальных обострений и контроля. Уровень Д-димера был максимальным при вирусно-бактериальных обострениях, 4500 (3000; 5000) нг/мл, средним – при вирус-ассоциированных, 3000 (2500; 4000) нг/мл, минимальным – при бактериальных, 1500 (1000; 2000) нг/мл, в группе контроля 250 (0; 500) нг/мл,  $p = 0,001$ , статистическая значимость различий между всеми группами.

При бактериальных и вирусно-бактериальных обострениях ХОБЛ выявляли увеличение плазменных концентраций маркеров активности нейтрофилов, таких как нейтрофильная эластаза – 203,2 (194,6; 215,8) нг/мл при бактериальных, 219,1 (198,4; 226,3) нг/мл при вирусно-бактериальных, 121,7 (98,6; 138,3) нг/мл при вирус-ассоциированных и 47,5 (42,4; 49,7) нг/мл в группе контроля, GM-CSF – 342,6 (218,3; 571,9) пг/мл, 556,2 (498,7; 729,1) пг/мл, 205,3 (182,7; 224,1) пг/мл, 110,2 (56,4; 175,5) пг/мл соответственно. В этих же группах были максимальными уровни матриксной металлопротеиназы 9 – 0,35 (0,28; 0,41) нг/мл, 0,30 (0,25; 0,39) нг/мл, 0,22 (0,19; 0,27) нг/мл и 0,15 (0,11;

0,19) нг/мл,  $p < 0,01$ , статистическая значимость различий между всеми группами. При обострениях ХОБЛ, независимо от этиологии, были увеличены концентрации интерлейкина 1β, MCP-1, CRP, фибриногена.

Гипоксемия по данным исследования газового состава артериальной крови в период обострения ХОБЛ была выражена в большей степени в группе вирусно-бактериальных обострений, где парциальное напряжение кислорода ( $PaO_2$ ) равнялось 57 (51; 63) мм рт ст, средней, но клинически значимой, при вирус-ассоциированных обострениях –  $PaO_2$  65 (58; 71) мм рт ст. В группе бактериальных обострений медиана  $PaO_2$  составила 83 (78; 87) мм рт ст, что соответствует нормальным значениям,  $p = 0,002$ , статистическая значимость различий между всеми группами. В динамике через год наблюдения гипоксемии в покое в исследуемых группах не было. Тем не менее сохранялись различия значений  $PaO_2$  – 82 (80; 85) мм рт ст, 84 (81; 88) мм рт ст и 88 (83; 91) мм рт ст после вирусно-бактериальных, вирус-ассоциированных и бактериальных обострений,  $p = 0,009$  по отношению к группе бактериальных обострений.

По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа (табл. 4), определены независимые предикторы легочной гипертензии через 12 месяцев после перенесенного вирус-ассоциированного или вирусно-бактериального обострения ХОБЛ. Такими факторами были PIIINP, FGF-2, MMP-1,  $PaO_2$  и Д-димер. В группе больных бактериальными обострениями предикторы легочной гипертензии из числа исследуемых факторов не выявлены.

Таким образом, в данном исследовании были получены результаты, свидетельствующие, что обострения ХОБЛ, ассоциированные с вирусной инфекцией, в сравнении с бактериальными, характеризуются большей частотой и тяжестью легочной гипертензии, выраженностью систолической и диастолической дисфункции правого желудочка. В период обострения наблюдали транзиторную систолическую дисфункцию правого желудочка, вероятно связанную с увеличением постнагрузки и регрессировавшую после купирования обострения. В исследуемых группах установлена взаимосвязь вирус-ассоциированных или вирусно-бактериальных обострений ХОБЛ и легочной гипертензии в дальнейшем в стабильную

Таблица 4

**Предикторы легочной гипертензии в отдаленный период после вирус-ассоциированных и вирусно-бактериальных обострений ХОБЛ**

Table 4

**Predictors of pulmonary hypertension in remote period after virus-associated and viral-bacterial COPD exacerbation**

Прогностический фактор	ОШ	95% ДИ	Статистика Вальда	p
PIIINP	1,53	1,19 – 2,48	9,1	0,002
FGF-2	1,45	1,14 – 1,95	7,3	0,011
MMP-1	1,32	1,22 – 2,51	6,4	0,026
$PaO_2$	1,18	1,06 – 1,82	5,8	0,032
Д-димер	1,62	1,04 – 2,36	11,3	0,001

фазу заболевания. Независимыми молекулярными предикторами легочной гипертензии в отдаленный период после обострения ХОБЛ были PIIINP, FGF-2, MMP-1, PaO<sub>2</sub> и Д-димер, в связи с чем можно предположить возможность одновременного участия процессов воспаления [19], фиброобразования [20], гипоксемии [21] и тромбообразования [22] в развитии легочной гипертензии у больных ХОБЛ в условиях перенесенного вирус-ассоциированного обострения.

Известно, что легочная гипертензия у больных ХОБЛ взаимосвязана с тяжестью бронхообструкции [7] и обострениями [23]. В данном исследовании дополнительно определено влияние фенотипа обострения ХОБЛ, обусловленного респираторной вирусной инфекцией. Необходимы дальнейшие исследования для установления точных биомеханизмов данной взаимосвязи, определения роли противовирусной, антикоагулянтной терапии в профилактике прогрессирования ХОБЛ за счет развития легочной гипертензии.

Ранее были опубликованы данные о нарушении функции правого желудочка во время обострения ХОБЛ [24]. Полученные данные не противоречат литературным. Развитие ремоделирования, дисфункции и правожелудочковой сердечной недостаточности у больных ХОБЛ имеет комплексный патогенез [8, 18], но в большей степени связано с постнагрузкой при легочной гипертензии и фиброзом за счет феномена «уклонения» в системный кровоток провоспалительных и профиброзных факторов при ХОБЛ [8, 18, 25]. Последний факт может объяснять устойчивость диастолической дисфункции правого желудочка у исследуемых больных, как минимум в течение года после вирус-ассоциированных обострений.

### Заключение

Вирус-ассоциированные и вирусно-бактериальные обострения ХОБЛ отличаются от бактериальных частотой и тяжестью легочной гипертензии, правожелудочковой дисфункцией и взаимосвязаны с легочной гипертензией в отдаленном периоде. Молекулярными предикторами легочной гипертензии через год после перенесенных обострений ХОБЛ, связанных с респираторной вирусной инфекцией, являются сывороточные концентрации PIIINP, FGF-2, MMP-1, PaO<sub>2</sub> и Д-димер.

### Литература / References

1. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modeling analysis. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2022;10(5):447-458. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7
2. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, Galkin DV, Manakov LG, Antonini P, Murphy M, Solodovnikov AG, Bousquet J, Pereira MH, Demko IV. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;12;9:963-74. DOI:10.2147/COPD.S67283

3. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Ahmadian Heris J, Ansarin K, Mansournia MA, Collins GS, Kolahi AA, Kaufman JS. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *British Medical Journal*. 2022;(27);378:e069679. DOI: 10.1136/bmj-2021-069679

4. Зыков КА, Овчаренко СИ, Авдеев СН, Жестков АВ, Илькович ММ, Невзорова ВА, Фархутдинов УР, Хамитов РФ, Рвачева АВ, Чучалин АГ. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования POPE-study. *Пульмонология*. 2020;30(1):42-52. [Zykov KA, Ovcharenko SI, Avdeev SN, Zhestkov AV, Il'kovich MM, Nevzorova VA, Farkhutdinov UR, Khamitov RF, Rvacheva AV, Chuchalin AG. Phenotypic characteristics of COPD patients with a smoking history in POPE-study in the Russian Federation. *PULMONOLOGIYA*. 2020;30(1):42-52. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52

5. Шпагина ЛА, Котова ОС, Сараскина ЛЕ, Ермакова МА. Особенности клеточно-молекулярных механизмов профессиональной хронической обструктивной болезни легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;2(110):37-45. [Shpagina LA, Kotova OS, Saraskina LE, Ermakova MA. Peculiarities of cellular molecular mechanisms of professional chronic obstructive pulmonary disease. *Siberian Medical Review*. 2018;2(110):37-45. (In Russian)] DOI:10.20333/2500136-2018-2-37-45

6. Blanco I, Tura-Ceide O, Peinado VI, Barberà JA. Updated Perspectives on Pulmonary Hypertension in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020;9(15):1315-1324. DOI: 10.2147/COPD.S211841

7. Zhang L, Liu Y, Zhao S, Wang Z, Zhang M, Zhang S, Wang X, Zhang S, Zhang W, Hao L, Jiao G. The Incidence and Prevalence of Pulmonary Hypertension in the COPD Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2022;(10);17:1365-1379. DOI: 10.2147/COPD.S359873

8. Чучалин АГ. Правожелудочковая сердечная недостаточность. *Пульмонология*. 2019;29(2):135-147. [Chuchalin AG. The right-sided heart failure. *PULMONOLOGIYA*. 2019;29(2):135-147. (In Russian)] DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-2-135-147

9. Torres-Castro R, Gimeno-Santos E, Vilaró J, Roqué-Figuls M, Moisés J, Vasconcello-Castillo L, Orizaga T, Barberà JA, Blanco I. Effect of pulmonary hypertension on exercise tolerance in patients with COPD: a prognostic systematic review and meta-analysis. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*. 2021;29;30(160):200321. DOI: 10.1183/16000617.0321-2020

10. Blanco I, Valeiro B, Torres-Castro R, Barberán-García A, Torralba Y, Moisés J, Sebastián L, Osorio J, Rios J, Gimeno-Santos E, Roca J, Barberà JA. Effects of Pulmonary Hypertension on Exercise Capacity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Archivos de Bronconeumologia. (Engl Ed)*. 2020;56(8):499-505. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.10.015

11. Vizza CD, Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D, Benjamin N, Olsson KM, Ghofrani HA, Held M, Klose H, Lange T, Rosenkranz S, Dumitrescu D, Badagliacca R, Claussen M, Halank M, Vonk-Noordegraaf A, Skowasch D, Ewert R, Gibbs JSR, Delcroix M, Skride A, Coghlan G, Ulrich S, Opitz C, Kaemmerer H, Distler O, Grünig E. Pulmonary Hypertension in Patients With COPD: Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Chest*. 2021;160(2):678-689. DOI: 10.1016/j.chest.2021.02.012
12. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Лещенко ИВ, Овчаренко СИ, Шмелев ЕИ. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356-392. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, Leshchenko IV, Ovcharenko SI, Shmelev EI. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *PULMONOLOGIYA*. 2022;32(3):356-392. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
13. Samareh Fekri M, Torabi M, Azizi Shoul S, Mirzaee M. Prevalence and predictors associated with severe pulmonary hypertension in COPD. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2018;36(2):277-280. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.08.014. 13,7%
14. Medrek SK, Sharafkhaneh A, Spiegelman AM, Kak A, Pandit LM. Admission for COPD exacerbation is associated with the clinical diagnosis of pulmonary hypertension: results from a retrospective longitudinal study of a veteran population. *COPD*. 2017;14(5):484-489. DOI: 10.1080/15412555.2017.1336209
15. Lee HW, Sim YS, Jung JY, Seo H, Park JW, Min KH, Lee JH, Kim BK, Lee MG, Oh YM, Ra SW, Kim TH, Hwang YI, Rhee CK, Joo H, Lee EG, Lee JH, Park HY, Kim WJ, Um SJ, Choi JY, Lee CH, An TJ, Park Y, Yoon YS, Park JH, Yoo KH, Kim DK. A Multicenter Study to Identify the Respiratory Pathogens Associated with Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Korea. *Tuberculosis and Respiratory Diseases (Seoul)*. 2022;85(1):37-46. DOI: 10.4046/trd.2021.0080
16. Howard LS, Grapsa J, Dawson D, Bellamy M, Chambers JB, Masani ND, Nihoyannopoulos P, Simon R, Gibbs J. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. *European Respiratory Review: an official journal of the European Respiratory Society*. 2012;1;21(125):239-48. DOI: 10.1183/09059180.00003912
17. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Piezard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *The European Respiratory Journal*. 2015;46(4):903-75. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015
18. Blanco I, Tura-Ceide O, Peinado VI, Barberà JA. Updated Perspectives on Pulmonary Hypertension in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020;9(15):1315-1324. DOI: 10.2147/COPD.S211841
19. Kraen M, Frantz S, Nihlén U, Engström G, Löfdahl CG, Wollmer P, Dencker M. Matrix Metalloproteinases in COPD and atherosclerosis with emphasis on the effects of smoking. *PLoS One*. 2019;21;14(2):e0211987. DOI: 10.1371/journal.pone.0211987
20. Roos AB, Mori M, Gura HK, Lorentz A, Bjermer L, Hoffmann HJ, Erjefält JS, Stampfli MR. Increased IL-17RA and IL-17RC in End-Stage COPD and the Contribution to Mast Cell Secretion of FGF-2 and VEGF. *Respiratory Research*. 2017;15;18(1):48. DOI: 10.1186/s12931-017-0534-9
21. Xie J, Fan Z, Yisilamu P, Sun D, Wang J, Li F, Chahal CAA. Hypoxemia and pulmonary hypertension in patients with concomitant restrictive ventilatory defect and sleep apnea: the overlap syndrome. *Sleep and Breathing*. 2021;25(2):1173-1179. DOI: 10.1007/s11325-020-02164-4
22. Rodríguez C, Jara-Palomares L, Tabernero E, Tenes A, González S, Briceño W, Lobo JL, Morillo R, Bikdeli B, Jiménez D. Adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism in patients hospitalized for COPD exacerbation: results from the SLICE trial. *Thrombosis Journal*. 2022;3;20(1):10. DOI: 10.1186/s12959-022-00368-0
23. Medrek SK, Sharafkhaneh A, Spiegelman AM, Kak A, Pandit LM. Admission for COPD Exacerbation Is Associated with the Clinical Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Results from a Retrospective Longitudinal Study of a Veteran Population. *COPD*. 2017;14(5):484-489. DOI: 10.1080/15412555.2017.1336209
24. Leong P, Osadnik CR, King PT, MacDonald MI, Ko BS, Lau KK, Joosten SA, Kathriachchige G, Chua A, Hamza K, Kuganesan A, Troupis JM, Bardin PG. Right ventricular end diastolic volume and outcomes in exacerbations of COPD. *Respirology*. 2022;(27):56-65. DOI: 10.1111/resp.14170
25. Hilde JM, Skjorten I, Grøtta OJ, Hansteen V, Mel-som MN, Hisdal J, Humerfelt S, Steine K. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;(62):1103-1111.

### Сведения об авторах

Шпагина Любовь Анатольевна, д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; тел.: +7(383)2799945; e.mail lashpagina@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0871-7551>

Котова Ольга Сергеевна, д.м.н., доцент, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; e.mail ok526@yandex.ru; тел.: +79059340118, <http://orcid.org/0000-0003-0724-1539>

Шпагин Илья Семенович, д.м.н., доцент, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; тел.: +7(383)2799945; e.mail doctor\_ilya@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3109-9811>

Кармановская Светлана Александровна, д.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; тел.: +7(383)2799945; e.mail skarmanovskaya@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3446-8018>

Локтин Евгений Михайлович, д.м.н., доцент, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; тел.: +7(383)2799945; e.mail emloktin@gbuzgbk2.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7370-6958>

Рукавицына Анастасия Александровна, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; тел.: +7(383)2799945; e.mail mkb-2@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9342-4416>

Кузнецова Галина Владимировна, к.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; тел.: +7(383)2799945; e.mail doktor67@list.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7428-9159>



Герасименко Дмитрий Алексеевич, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; тел.: +7(383)2799945; e-mail mkb-2@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5694-2206>  
Аникина Екатерина Валентиновна, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; тел.: +7(383)2799945; e-mail e.anikina@ngs.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6047-1707>  
Чиркова Елена Владимировна, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; тел.: +7(383)2799945; e-mail lena.chirkova\_bk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9251-5137>

### Author information

Lyubov A. Shpagina, Dr.Med.Sci., Professor, Honored doctor of Russian Federation, Novosibirsk State Medical University; Address: 21, Polzunov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630051; Phone: +7(383)2799945; e-mail lashpagina@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0871-7551>

Olga S. Kotova, Dr.Med.Sci., Assistant Professor, Novosibirsk State Medical University; Address: 21, Polzunov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630051; Phone: +79059340118, <http://orcid.org/0000-0003-0724-1539>

Ilya S. Shpagin, Dr.Med.Sci., Assistant Professor, Novosibirsk State Medical University; Address: 21, Polzunov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630051; Phone: +7(383)2799945; e-mail doctor\_ilya@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3109-9811>

Svetlana A. Karmanovskaya, Dr.Med.Sci., Associate Professor, Novosibirsk State Medical University; Address: 21, Polzunov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630051; Phone: +7(383)2799945; e-mail skarmanovskaya@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3446-8018>

Evgenij M. Loktin, Dr.Med.Sci., Associate Professor, Novosibirsk State Medical University; Address: 21, Polzunov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630051; Phone:

+7(383)2799945; e-mail emlloktin@gbuzgkb2.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7370-6958>  
Anastasiya A. Rukavitsyna, Novosibirsk State Medical University; Address: 21, Polzunov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630051; Phone: +7(383)2799945; e-mail mkb-2@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9342-4416>

Galina V. Kuznetsova, Cand.Med.Sci., Assistant Professor, Novosibirsk State Medical University; Address: 21, Polzunov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630051; Phone: +7(383)2799945; e-mail doktor67@list.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7428-9159>

Dmitrij A. Gerasimenko, Novosibirsk State Medical University; Address: 21, Polzunov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630051; Phone: +7(383)2799945; e-mail mkb-2@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5694-2206>

Ekaterina V. Anikina, Novosibirsk State Medical University; Address: 21, Polzunov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630051; Phone: +7(383)2799945; e-mail e.anikina@ngs.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6047-1707>

Elena V. Chirkova, Novosibirsk State Medical University; Address: 21, Polzunov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630051; Phone: +7(383)2799945; e-mail lena.chirkova\_bk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9251-5137>

Дата поступления 22.09.2022

Дата рецензирования 17.12.2022

Принята к печати 20.12.2022

Received 22 September 2022

Revision Received 17 December 2022

Accepted 20 December 2022