

БИОХИМИЯ BIOCHEMISTRY

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

Прокофьева Т.В.,
Полунина О.С.,
Воронина Л.П.,
Полунина Е.А.,
Севостьянова И.В.

ФГБОУ ВО «Астраханский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Прокофьева Татьяна Васильевна,
e-mail: prokofeva-73@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Хроническая обструктивная болезнь лёгких является социально значимым заболеванием, влияющим на качество жизни больного. Оценка эндогенной интоксикации у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких позволит понять патогенетические особенности различных фенотипов данного заболевания, что может учитываться при прогнозировании его течения.

Цель исследования. Определить прогностическое значение уровней веществ средней и низкой молекулярной массы и олигопептидов у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких.

Методы. Обследовано 104 больных хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) и 110 соматически здоровых лиц. В плазме крови, эритроцитах и моче определялись вещества средней и низкой молекулярной массы (BCuHMM) и олигопептиды (ОП). На основе данных показателей математически рассчитывались индексы эндогенной интоксикации и коэффициент элиминации. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS 26.0 (IBM Corp., США).

Результаты. Во всех биологических жидкостях уровни молекул средней массы и расчётные индексы в группе больных ХОБЛ статистически значимо отличались от показателей в группе контроля. Показатели, характеризующие накопление эндотоксинов, были статистически значимо выше, а показатели, характеризующие элиминацию токсинов, – ниже. Была установлена взаимосвязь уровня эндотоксикоза с частотой обострения, выраженностью клинических проявлений, качеством жизни, группой и фенотипом ХОБЛ.

Заключение. Частые обострения, группы C и D, бронхитический и смешанный фенотипы ХОБЛ характеризуются более выраженным эндотоксикозом, что проявляется высокими уровнями BCuHMM, ОП и расчётных индексов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, эндогенная интоксикация, молекулы средней массы, вещества средней и низкой молекулярной массы, олигопептиды

Статья получена: 12.05.2022
Статья принята: 14.11.2022
Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Воронина Л.П., Полунина Е.А., Севостьянова И.В. Прогностическое значение молекул средней массы у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 34-44. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.4

PROGNOSTIC VALUE OF MOLECULES OF AVERAGE MASS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Prokofyeva T.V.,
Polunina O.S.,
Voronina L.P.,
Polunina E.A.,
Sevostyanova I.V.

Astrakhan State Medical University
(Bakinskaya str. 121, Astrakhan 414000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Tatiana V. Prokofyeva,
e-mail: prokofeva-73@inbox.ru

ABSTRACT

Background. Chronic obstructive pulmonary disease is a socially significant disease affecting patient's quality of life. Assessment of endogenous intoxication in patients with chronic obstructive pulmonary disease will allow to understand pathogenetic features of different phenotypes of this disease, which can be taken into account when predicting its course.

The aim of the study. To determine the prognostic value of levels of medium- and low-molecular-weight substances and oligopeptides in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Materials and methods. One hundred and four patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and 110 somatically healthy individuals were examined. Molecular weight medium and low molecular weight substances (LMWSM) and oligopeptides (OP) were determined in blood plasma, erythrocytes and urine. Based on these indicators mathematically calculated indices of endogenous intoxication and coefficient of elimination were defined. Statistical processing of the data was performed using the SPSS 26.0 software package (IBM Corp., USA).

Results. In all biological fluids, the levels of average molecules and calculated indices in the COPD patients' group were statistically significantly different from those in the control group. The indices characterizing endotoxin accumulation were statistically significantly higher, while those characterizing toxin elimination were lower. The level of endotoxemia was correlated with the frequency of exacerbations, clinical manifestations severity, quality of life, COPD group and phenotype.

Conclusions. Frequent exacerbations, groups C and D, bronchitic and mixed COPD phenotypes are characterized by more severe endotoxemia manifested by high levels of LMWSM, OP and calculated indices.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, endogenous intoxication, medium and low molecular weight substances, oligopeptides

Received: 12.05.2022
Accepted: 14.11.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Prokofyeva T.V., Polunina O.S., Voronina L.P., Polunina E.A., Sevostyanova I.V. Prognostic value of molecules of average mass in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 34-44. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.4

ОБОСНОВАНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) остаётся социально значимым заболеванием с широким охватом населения. По данным разных авторов, распространённость ХОБЛ во всём мире достигает 7–19 %. В исследовании, проведённом в 12 регионах России в рамках программы General Assembly Meeting of the Global Alliance against Chronic Respiratory diseases (GARD), с включением 7164 пациентов, распространённость ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8 %, а в общей популяции – 15,3 % [1]. Однако есть мнение, что истинная распространённость ХОБЛ в 5,4 раза выше официальных данных и составляет 4,8 случая на 100 обследованных [2]. ХОБЛ существенно ухудшает качество жизни пациентов и приводит к развитию полиорганной коморбидности [3–6]. Эти паттерны объясняют пристальный интерес исследователей к данному заболеванию, регулярный пересмотр основных положений и обновление стандартов лечения [7, 8]. Углубление наших знаний о патогенезе ХОБЛ обосновало целесообразность выделения ряда групп и фенотипов заболевания [9–11]. На сегодняшний день выделяют четыре группы пациентов с ХОБЛ в зависимости от сочетания частоты обострений и выраженности симптомов заболевания (А, В, С, D). Также выделяют различные фенотипы ХОБЛ. Общеизвестными являются эмфизематозный, бронхитический и смешанный фенотипы заболевания [12]. По мнению исследователей, фенотипирование позволяет объяснить различия в течении и прогнозе ХОБЛ у пациентов со сходными клинико-функциональными характеристиками [13, 14].

Хроническая гипоксия при ХОБЛ, системное воспаление, дискоординация про- и антиоксидантных процессов приводят к развитию синдрома эндогенной интоксикации [15]. В ряде исследований доказано, что наглядными маркерами синдрома эндогенной интоксикации являются молекулы средней массы (МСМ) [16–19]. Это вещества с молекулярной массой до 5000 дальтон. Пул МСМ разнообразен, условно его можно разделить на вещества средней и низкой молекулярной массы (ВСиНММ) и олигопептиды (ОП). ВСиНММ представлены небелковыми производными различной природы (креатинин, мочевая кислота, глюкоза, эндорфины, многоатомные спирты, аминокислоты и т. д.). ОП – это различные белки, выполняющие регуляторные функции [20]. В доступной литературе мы не нашли работ по оценке прогностического значения молекул средней массы у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких. Между тем, представляют интерес определение и анализ уровней МСМ у больных ХОБЛ. Это поможет в оценке тяжести течения ХОБЛ и позволит персонализировать лечебно-профилактические мероприятия в отношении пациентов с ХОБЛ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить прогностическое значение уровней веществ средней и низкой молекулярной массы и олиго-

пептидов у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 104 больных ХОБЛ, находящихся под наблюдением врачей-пульмонологов поликлиник г. Астрахани. Критериями включения в исследование явились: наличие ХОБЛ стабильного течения, определяемой по результатам анамнеза и подтверждённой результатами спирографического исследования в амбулаторной карте; наличие информированного согласия на участие в исследовании; отсутствие иной значимой соматической патологии на момент обследования, способной оказать влияние на результаты исследования (сахарный диабет, печёночная, почечная недостаточность, онкологические заболевания).

В исследование не включались: лица старше 65 лет, имеющие хронические заболевания, способные повлиять на уровни изучаемых показателей.

Диагноз ХОБЛ и стадия заболевания устанавливались по клиническим рекомендациям, представленным программой «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких», пересмотр 2020 г. [12].

Среди обследованных было 96 (92,3 %) мужчин и 8 (7,7 %) женщин. Возраст обследованных составил 56,0 (53,0–59,5) лет. Время от момента постановки диагноза ХОБЛ составило 7 (4–8) лет, стаж курения – 38,5 (34–41,5) лет, среднее количество выкуриваемых за сутки сигарет – 20 (20–30) штук, индекс курения – 40,0 (34,5–56,25) пачка/лет. В анамнезе курение отмечалось у 100 % больных ХОБЛ, на момент исследования доля курящих лиц составила 88,2 %.

В группе больных ХОБЛ II степень бронхообструкции, по данным спирометрии, имела место у 56 (53,8) человек, III степень – у 38 (36,5) человек, IV – у 10 (9,7) человек.

Медиана результатов mMRS-теста составила 2 (1,5–3) балла, CAT-теста – 12 (10,0–24,5) баллов. У 57 человек заболевание протекало без обострений или с одним обострением, не приведшим к госпитализации, у 47 – с двумя или более обострениями без госпитализации или одним обострением, приведшим к госпитализации.

В зависимости от сочетания результатов mMRS-теста/CAT-теста и частоты обострений больные были разделены на группы А, В, С и D в соответствии с современными клиническими рекомендациями. 26 (25 %) человек были отнесены к группе А, 31 (29,8 %) – к группе В, 28 (26,9 %) – к группе С, 19 (18,3 %) – к группе D.

По результатам физикального обследования и данных компьютерной томографии больные ХОБЛ были разделены на подгруппы с различными фенотипами заболевания. 28 (26,9 %) имели эмфизематозный, 43 (41,4 %) – бронхитический и 33 (31,7 %) – смешанный фенотипы. Такие клинические симптомы, как кашель и дискомфорт/«чувство заложенности» в груди, статистически значимо чаще встречались среди пациентов

с бронхитическим и смешанными фенотипами заболевания ($p < 0,001$), а выраженная одышка – у пациентов с эмфизематозным и смешанным фенотипами ($p < 0,001$). Все пациенты с ХОБЛ получали стандартные схемы лечения, предусмотренные GOLD 2020 г. пересмотра.

Группу контроля составили 110 соматически здоровых лиц, проходящих диспансеризацию в поликлиниках г. Астрахани. Лица группы контроля были сопоставимы по возрастным, половым характеристикам с обследуемыми больными.

Данная работа представляет собой обсервационное кросс-секционное исследование. Проведение его было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (протокол № 12 от 18.01.2016). От всех участников исследования было получено письменное согласие на участие в исследовании.

Уровень веществ средней и низкой молекулярной массы (ВСиНММ) и олигопептидов (ОП) определяли по методу М.Я. Малаховой (1995 г.) [21] методом прямой спектрометрии на спектрофотометре Cary 50 Scan UV VS (Varian, Австралия) при длинах волн 254 нм и 280 (238–310) нм. Расчёт ВСиНММ производился путём интегрального измерения площади фигуры между осью абсцисс и спектральной кривой экстинкций в области 238–300 нм для каждой пробы. Уровни ВСиНММ и ОП определялись в различных биологических жидкостях (плазма, эритроциты, моча). Определялась величина катаболического пула плазмы по формуле:

$$КПл = (E238 + E242 + \dots + E258) \times 4 \text{ (усл. ед.)}$$

На основе полученных показателей рассчитывались индексы интоксикации плазмы (ИИ_{пл}), эритроцитов (ИИ_{эр}), индекс эндогенной интоксикации (ИЭИ) и коэффициент элиминации (К_{элим}) [21].

$$ИИ_{пл} = ВСиНММ_{пл} \times ОП_{пл}$$

$$ИИ_{эр} = ВСиНММ_{эр} \times ОП_{эр}$$

$$ИЭИ = ИИ_{пл} + ИИ_{эр}$$

$$К_{элим} = \frac{ВСиНММ_{мочи}}{ВСиНММ_{пл} + ВСиНММ_{эр}}$$

Анализ полученных данных проводился при помощи программы SPSS, версия 26.0. Проверка на нормальность распределения количественных признаков в группах и отдельных подгруппах осуществлялась с использованием частотных гистограмм, критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. С учётом того, что распределение во всех случаях было отличным от нормального, значения показателей описывались при помощи медианы, 1-го и 3-го квартилей – Ме (Q₁–Q₃). Для выявления статистической значимости различий в двух группах использовался критерий Манна – Уитни, в трёх группах – критерий Краскала – Уоллиса с поправкой Бонферрони. Анализ связи нескольких признаков осуществляли с помощью подсчёта коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе больных ХОБЛ отмечались статистически значимо ($p < 0,001$) более высокие уровни ВСиНММ в плазме крови и в эритроцитах (рис. 1). Уровень ВСиНММ в плазме более чем в 2 раза превышал соответствующий показатель в группе контроля. В моче, напротив, уровень ВСиНММ у больных ХОБЛ был статистически значимо ($p = 0,013$) ниже по сравнению с контролем.

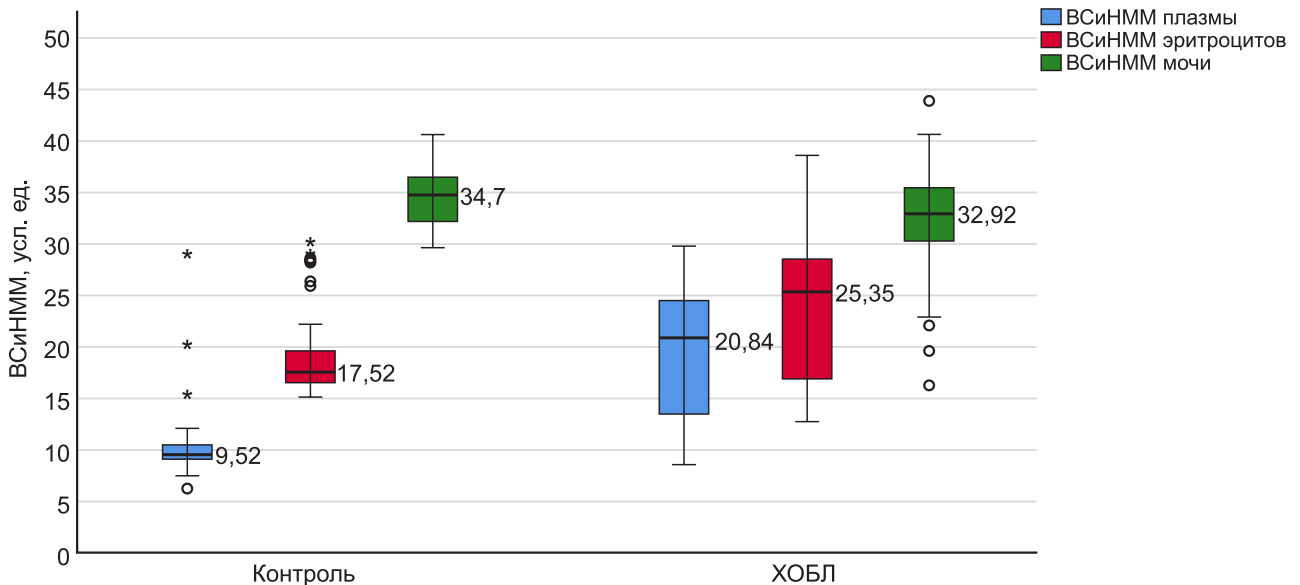


РИС. 1. Уровень ВСиНММ (усл. ед.) у обследованных пациентов в различных биологических жидкостях (Me, Q₁–Q₃)

FIG. 1. Levels of substances of medium and low molecular weight (cond. units) in the examined patients in various biological fluids (Me, Q₁–Q₃)

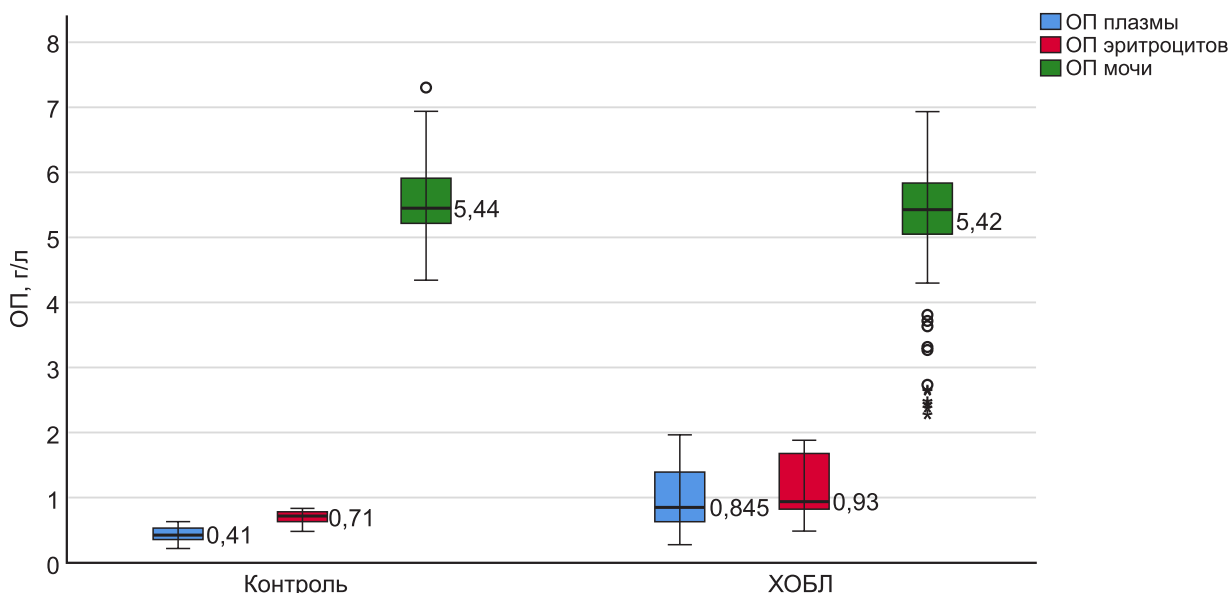


РИС. 2. Уровень ОП (г/л) у обследованных пациентов в различных биологических жидкостях (Me, Q₁-Q₃)

FIG. 2. Oligopeptides levels (g/l) in the examined patients in various biological fluids (Me, Q₁-Q₃)

Аналогичными были различия в уровнях ОП в обследуемых группах (рис. 2). В плазме крови и в эритроцитах уровни ВСиНММ у больных ХОБЛ были статистически значимо ($p < 0,001$) более высокими по сравнению с группой контроля. Наиболее выраженными были различия в плазме – уровень ВСиНММ у больных ХОБЛ здесь более чем в два раза превышал уровень ВСиНММ в плазме лиц контрольной группы. Различия в уровнях ОП моче не имели статистической значимости ($p = 0,137$).

Катаболический пул в группе больных ХОБЛ составил 3,47 (2,78–3,95), что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше по сравнению с группой контроля – 1,48 (1,27–1,72) (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1
КАТАБОЛИЧЕСКИЙ ПУЛ, ИНДЕКСЫ ИНТОКСИКАЦИИ И КОЭФФИЦИЕНТ ЭЛИМИНАЦИИ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ (ME, Q₁-Q₃)

TABLE 1
CATABOLIC POOL, INTOXICATION INDICES, AND ELIMINATION RATIO IN THE GROUPS EXAMINED (ME, Q₁-Q₃)

Показатели	Контроль (n = 110)	ХОБЛ (n = 104)	p
КП _{пл}	1,48 (1,27–1,72)	3,47 (2,78–3,95)	< 0,001
ИИ _{пл}	4,1 (3,24–5,03)	18,35 (8,87–30,25)	< 0,001
ИИ _{эр}	12,54 (11,13–13,95)	21,83 (13,48–48,4)	< 0,001
ИЭИ	16,57 (14,69–18,61)	43,4 (23,08–78,64)	< 0,001
К _{элим}	1,27 (1,15–1,38)	0,77 (0,59–1,09)	< 0,001

Значения расчётных индексов и коэффициентов, дающие информацию об уровнях МСМ более demonstra-

тивной, также были статистически значимо выше в группе больных ХОБЛ. Более высокими ($p < 0,001$) по сравнению с контролем были индексы интоксикации плазмы, эритроцитов и суммирующий индекс эндогенной интоксикации. Коэффициент элиминации, напротив, у больных ХОБЛ был статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, чем у лиц контрольной группы.

С целью выявить наличие взаимосвязей между уровнями МСМ и выраженностью клинических проявлений ХОБЛ нами был проведён корреляционный анализ между изучаемыми показателями и результатами САТ- и mMRC-тестов (табл. 2). В большинстве случаев были выявлены статистически значимые корреляционные связи. Это свидетельствует о том, что уровень эндогенной интоксикации, маркерами которого являются МСМ, коррелирует с выраженностью клинических проявлений заболевания и качеством жизни пациентов.

На современном этапе наших знаний о ХОБЛ важной характеристикой является частота обострения заболевания. Этот показатель лежит в основе выделения четырёх групп ХОБЛ (А, В, С, D). Результаты сравнения уровней МСМ и расчётных коэффициентов в обследуемых группах в зависимости от частоты обострения ХОБЛ представлены в таблице 3. Все показатели, характеризующие МСМ, имели статистически значимые отличия у больных ХОБЛ с частыми обострениями (два и более в год) по сравнению с больными с редкими обострениями (не более одного в год). Уровни ВСиНММ и ОП в плазме крови и эритроцитах были статистически значимо ($p < 0,001$) выше. Показатели, характеризующие элиминацию эндотоксинов (ВСиНММ и ОП мочи, коэффициент элиминации), у больных с частыми обострениями ХОБЛ были статистически значимо ($p = 0,001, 0,003$ и $< 0,001$ соответственно) ниже, чем у лиц с редкими обострениями.

ТАБЛИЦА 2
КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ
МЕЖДУ УРОВНЯМИ ВСИНММ, ОП И РАСЧЁТНЫХ
ИНДЕКСОВ И ВЫРАЖЕННОСТЬЮ КЛИНИЧЕСКИХ
ПРОЯВЛЕНИЙ ХОБЛ

TABLE 2
CORRELATIONS BETWEEN THE LEVELS OF SUBSTANCES
OF MEDIUM AND LOW MOLECULAR WEIGHT,
OLIGOPEPTIDES AND CALCULATED INDICES
AND THE SEVERITY OF CLINICAL MANIFESTATIONS
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Показатели	CAT-тест		mMRC-тест	
	ρ	p	ρ	p
ВСиНММ _{пл}	0,492	< 0,001	0,631	< 0,001
ОП _{пл}	0,046	0,646	0,246	0,012
ВСиНММ _{эр}	0,255	0,009	0,406	< 0,001
ОП _{эр}	0,210	0,033	0,422	< 0,001
ВСиНММ _м	-0,105	0,287	-0,147	0,135
ОП _м	-0,226	0,021	-0,249	0,011
КП _{пл}	0,237	0,015	0,383	< 0,001
ИИ _{пл}	0,205	0,037	0,386	< 0,001
ИИ _{эр}	0,233	0,018	0,417	< 0,001
ИЭИ	0,234	0,017	0,427	< 0,001
К _{элим}	-0,357	< 0,001	-0,529	< 0,001

Примечание. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 3
УРОВНИ ВСИНММ, ОП И РАСЧЁТНЫХ ИНДЕКСОВ
В РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧАСТОТЫ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

TABLE 3
LEVELS OF SUBSTANCES OF MEDIUM AND LOW
MOLECULAR WEIGHT, OLIGOPEPTIDES AND CALCULATED
INDICES IN VARIOUS BIOLOGICAL FLUIDS AS A FUNCTION
OF THE FREQUENCY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE EXACERBATIONS

Показатели	Средняя частота обострений в год		p
	≤ 1 ($n = 57$)	≥ 2 ($n = 47$)	
ВСиНММ _{пл}	14,76 (11,18–22,44)	23,87 (20,04–26,6)	< 0,001
ОП _{пл}	0,62 (0,53–0,72)	1,37 (1,22–1,62)	< 0,001
ВСиНММ _{эр}	16,88 (16,19–18,97)	28,66 (26,65–35,57)	< 0,001
ОП _{эр}	0,82 (0,72–0,88)	1,69 (1,56–1,77)	< 0,001
ВСиНММ _м	34,25 (30,85–36,72)	32,18 (26,97–34,58)	0,001
ОП _м	5,46 (5,24–5,84)	5,12 (3,78–5,81)	0,003
КП _{пл}	3,11 (2,54–3,53)	3,8 (3,42–4,27)	< 0,001
ИИ _{пл}	9,87 (6,29–15,2)	29,42 (25,06–36,96)	< 0,001
ИИ _{эр}	13,72 (12,04–16,69)	49,47 (43,98–60,41)	< 0,001
ИЭИ	23,97 (18,38–32,23)	82,63 (68,2–92,67)	< 0,001
К _{элим}	1,05 (0,87–1,22)	0,59 (0,47–0,67)	< 0,001

Примечание. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Выявленные нами различия между показателями МСМ в зависимости от частоты обострений логически обосновали сравнение их в группах ABCD. Показатели, характеризующие уровень эндотоксинов (ВСиНММ, ОП плазмы крови и эритроцитов, катаболический пул, индексы интоксикации), были более высокими в каждой последующей группе, а показатели, характеризующие элиминацию эндотоксинов (ВСиНММ, ОП мочи, коэффициент элиминации), – более низкими по сравнению с каждой предыдущей группой. Примечательно, что различия в группах С и D не имели статистической значимости, что позволяет говорить о наиболее высокой эндотоксинемии в указанных группах и подтверждает влияние частоты обострений на выраженность эндотоксикоза (табл. 4).

Представляло интерес сравнить показатели МСМ у больных с различными фенотипами ХОБЛ. Наиболее низкие значения изучаемых показателей наблюдались у больных с эмфизематозным фенотипом заболевания (табл. 5). Все показатели, характеризующие уровень эндотоксинемии, при этом фенотипе были статистически значимо ниже, чем у пациентов с бронхитическим и смешанным фенотипами. Только показатели, характеризующие элиминацию эндотоксинов – ВСиНММ, ОП мочи, коэффициент элиминации, не имели статистически значимых отличий между подгруппами с эмфизематозным и другими фенотипами ХОБЛ. Между бронхитическим и смешанными фенотипами различия были статистически значимыми относительно уровней ВСиНММ и ОП эритроцитов и мочи, и соответствующих расчётных коэффициентов – индекса интоксикации эритроцитов, индекса эндогенной интоксикации и коэффициента элиминации. Различия в уровнях ВСиНММ и ОП плазмы не имели статистической значимости. Это позволяет говорить о бронхитическом и смешанном фенотипе как о наиболее неблагоприятных по сравнению с эмфизематозным.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Повышенные уровни веществ средней и низкой молекулярной массы в плазме крови и эритроцитах, а также более высокие значения расчётных индексов и коэффициентов у больных хронической обструктивной болезнью лёгких относительно группы соматически здоровых лиц свидетельствуют о развитии эндотоксемии при данном заболевании. Накопление токсинов можно объяснить системно-воспалительными процессами, активацией процессов перекисного окисления белков и липидов, развитием эндотелиальной дисфункции. На эти патогенетические звенья в развитии хронической обструктивной болезни лёгких указывают многие авторы [4, 9, 10].

Более низкие уровни веществ средней и низкой молекулярной массы в моче могут быть связаны с субклиническим нарушением элиминационной функции почек. Развитие почечной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью лёгких отмечают и другие авторы. Так, И.Г. Кинванлун объясняет развитие дисфункции почек системным воспалением, дли-

ТАБЛИЦА 4
УРОВНИ ВСИНММ И ОП В РАЗЛИЧНЫХ
БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ГРУППЫ ХОБЛ (А, В, С, D) (ME, Q₁-Q₃)

TABLE 4
LEVELS OF SUBSTANCES OF MEDIUM AND LOW
MOLECULAR WEIGHT AND OLIGOPEPTIDES IN VARIOUS
BIOLOGICAL FLUIDS DEPENDING ON THE CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE GROUP (A, B, C, D)
(ME, Q₁-Q₃)

Показатели	Фенотип ХОБЛ			
	Группа А (n = 26)	Группа В (n = 31)	Группа С (n = 28)	Группа D (n = 19)
ВСиНММ _{пл}	11,16 (10,49-12,54)	22,28 (15,71-24,06) $p_1 < 0,001$	21,68 (18,63-24,97) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$	25,87 (24,11-27,86) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,021$ $p_3 = 0,213$
ОП _{пл}	0,57 (0,48-0,68)	0,67 (0,6-0,81) $p_1 = 0,16$	1,45 (1,36-1,69) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,25 (1,0-1,43) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,008$ $p_3 = 0,848$
ВСиНММ _{эп}	16,53 (16,19-17,52)	17,82 (16,27-25,74) $p_1 = 0,426$	28,45 (26,39-33,71) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	32,15 (28,4-37,64) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
ОП _{эп}	0,72 (0,68-0,81)	0,85 (0,82-0,92) $p_1 = 0,043$	1,67 (1,42-1,77) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,72 (1,61-1,78) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
ВСиНММ _м	34,44 (31,14-36,23)	33,82 (30,77-36,23) $p_1 = 1,0$	32,41 (27,48-34,79) $p_1 = 0,222$ $p_2 = 0,373$	31,52 (26,92-33,99) $p_1 = 0,084$ $p_2 = 0,141$ $p_3 = 1,0$
ОП _м	5,45 (5,31-5,84)	5,62 (5,23-5,83) $p_1 = 1,0$	5,36 (4,13-5,9) $p_1 = 0,837$ $p_2 = 1,0$	5,11 (3,53-5,5) $p_1 = 0,016$ $p_2 = 0,036$ $p_3 = 0,539$
КП _{пл}	2,43 (2,31-2,77)	3,53 (3,17-3,9) $p_1 < 0,001$	3,98 (3,42-4,56) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,566$	3,72 (3,39-4,08) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$ $p_3 = 1,0$
ИИ _{пл}	6,23 (5,0-7,58)	14,46 (10,52-19,5) $p_1 = 0,001$	29,22 (24,34-39,23) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	30,5 (25,95-36,21) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,003$ $p_3 = 1,0$
ИИ _{эп}	11,99 (10,58-13,54)	16,22 (13,73-21,0) $p_1 = 0,049$	47,08 (41,91-54,5) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	52,4 (47,99-61,18) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
ИЭИ	18,12 (16,26-21,68)	30,64 (25,64-39,43) $p_1 = 0,01$	79,43 (66,27-90,49) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	85,41 (72,65-96,63) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
К _{элим}	1,2 (1,08-1,3)	0,87 (0,71-1,07) $p_1 = 0,002$	0,61 (0,5-0,71) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,003$	0,56 (0,41-0,64) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$

Примечание. p_1 – различия с группой А; p_2 – различия с группой В; p_3 – различия с группой С.

ТАБЛИЦА 5
УРОВНИ ВСИНММ И ОП В РАЗЛИЧНЫХ
БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ФЕНОТИПА ХОБЛ (ЭМФИЗЕМАТОЗНЫЙ,
БРОНХИТИЧЕСКИЙ, СМЕШАННЫЙ) (ME, Q₁-Q₃)

TABLE 5
LEVELS OF SUBSTANCES OF MEDIUM AND LOW
MOLECULAR WEIGHT AND OLIGOPEPTIDES IN VARIOUS
BIOLOGICAL FLUIDS DEPENDING ON CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PHENOTYPE
(EMPHYSEMATOUS, BRONCHITIC, MIXED) (ME, Q₁-Q₃)

Показатели	Фенотип ХОБЛ		
	эмфизематозный (n = 28)	bronхитический (n = 43)	смешанный (n = 33)
ОП _{пл}	0,57 (0,47–0,67)	0,88 (0,64–1,62) <i>p</i> ₁ < 0,001	1,32 (1,05–1,44) <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,285
ВСиНММ _{эр}	16,53 (15,76–17,52)	25,83 (17,2–28,05) <i>p</i> ₁ < 0,001	28,66 (26,48–36,28) <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,001
ОП _{эр}	0,72 (0,69–0,8)	0,92 (0,83–1,63) <i>p</i> ₁ < 0,001	1,69 (1,52–1,77) <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,004
ВСиНММ _м	34,44 (31,54–36,52)	33,94 (31,23–35,94) <i>p</i> ₁ = 1,0	30,23 (25,72–34,15) <i>p</i> ₁ = 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,001
ОП _м	5,44 (5,28–5,83)	5,73 (5,27–5,9) <i>p</i> ₁ = 1,0	4,44 (3,29–5,37) <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001
КП _{пл}	2,5 (2,32–2,77)	3,57 (3,3–3,95) <i>p</i> ₁ < 0,001	3,8 (3,36–4,3) <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,818
ИИ _{пл}	6,23 (5,13–7,59)	21,23 (14,03–37,13) <i>p</i> ₁ < 0,001	27,61 (23,34–31,11) <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,924
ИИ _{эр}	11,99 (10,58–13,48)	21,21 (15,99;44,79) <i>p</i> ₁ < 0,001	49,47 (42,81–60,15) <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,001
ИЭИ	18,12 (16,12–21,43)	40,09 (29,86–83,76) <i>p</i> ₁ < 0,001	75,71 (64,9–89,01) <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,029
К _{элим}	1,23 (1,11–1,3)	0,72 (0,6–0,95) <i>p</i> ₁ < 0,001	0,58 (0,44–0,67) <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,008

Примечание. *p*₁ – различия с эмфизематозным фенотипом; *p*₂ – различия с бронхитическим фенотипом.

тельным приёмом потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов, активацией симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Длительная эндогенная интоксикация занимает немаловажное место в данном перечне [22]. В работе Е.В. Болотовой и соавт. (2015) у всех больных с хронической обструктивной болезнью лёгких выявлены факторы риска хронической болезни почек, причём у 92,6 % пациентов имелось более трёх факторов риска. Авторами была обнаружена прямая корреляция средней силы между распространённостью факторов риска хронической болезни почек и тяжестью хронической обструктивной болезни лёгких [23]. Прогрессивное ухудшение почечной функции по мере нарастания тяжести брон-

хообструктивного синдрома у больных хронической обструктивной болезнью лёгких отмечено и в работах Д.В. Долгалева и соавт. [24].

Исследование у больных хронической обструктивной болезнью лёгких молекул средней массы в различных биологических средах продемонстрировало более высокие их значения при бронхитическом и смешанном фенотипах, что позволяет считать данные фенотипы неблагоприятными в прогностическом плане. Эти данные согласуются с результатами исследования Б.Ю. Кузьмичева и соавт. (2019). Гипергомоцистеинемия, определяемая у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких, была наиболее выражена у больных с бронхитическим фенотипом. Это позволило ав-

тору сделать вывод о том, что бронхитический фенотип является наиболее тяжёлым и имеет худший, по сравнению с остальными фенотипами, прогноз [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь лёгких является социально значимым, инвалидизирующим заболеванием с широким охватом населения. Результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что ХОБЛ сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации, что проявляется повышением уровней молекул средней массы и расчётных коэффициентов в плазме крови и эритроцитах. Снижение изучаемых показателей в моче позволяет предположить нарушение элиминационной функции у пациентов с ХОБЛ. Существенное влияние на уровень эндотоксикоза оказывает частота обострений ХОБЛ, выраженность клинических проявлений и качество жизни пациентов. Также нами установлено, что эмфизематозный фенотип ХОБЛ сопровождается более низкими показателями МСМ, что позволяет говорить о бронхитическом и смешанном фенотипе как о наиболее прогностически неблагоприятных.

Выявление синдрома эндогенной интоксикации у больных хронической обструктивной болезнью лёгких может быть отправной точкой для персонализированного подхода к ведению таких пациентов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Салахова И.Н. Пациенты с хронической обструктивной болезнью лёгких: опыт реальной клинической практики. *Вестник ЦНИИТ*. 2021; S1: 114-115. doi: 10.7868/S2587667821050502
2. Акрамова Э.Г. Проблемы диагностики коморбидных форм хронической обструктивной болезни лёгких. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016; 3: 5-22.
3. André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J, et al. COPD and cardiovascular disease. *Pulmonology*. 2019; 25(3): 168-176. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006
4. Chan SMH, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther*. 2019; 198: 160-188. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.013
5. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology*. 2015; 20(8): 1160-1171. doi: 10.1111/resp.12642
6. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, influence on outcomes, and management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015; 36(4): 575-591. doi: 10.1055/s-0035-1556063
7. Визель А.А., Визель И.Ю. Хроническая обструктивная болезнь лёгких – от истоков к современности (исторический обзор литературы). *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2019; 97(2): 42-49. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-42-49
8. Сапрыкин И.П., Сапрыкина Е.Е. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: изменения в рекомендациях GOLD 2020. *Научный электронный журнал Меридиан*. 2020; 6(40): 81-83.
9. Белевский А.С., Визель А.А., Зырянов С.К., Игнатова Г.Л., Колбин А.С., Лещенко И.В. и др. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: проблемы сегодняшнего дня. *Практическая пульмонология*. 2015; 3: 18-23.
10. Кузьмичев Б.Ю., Воронина Л.П., Тарасочкина Д.С., Полунина О.С., Прокофьева Т.В., Липницкая Е.А. и др. Гипергомоцистеинемия как фактор риска осложнённого течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких. *Астраханский медицинский журнал*. 2019; 14(3): 79-88. doi: 10.17021/2019.14.3.79.87
11. Лещенко И.В., Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: индикаторы качества, алгоритм диагностики и терапии. *РМЖ*. 2016; 16: 1039-1046.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2020. URL: <http://www.goldcopd.com> [date of access: 09.12.2021].
13. Новиков Д.К., Ищенко О.В. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: иммунодефицитный и аутоиммунный фенотипы. *Аллергология и иммунология*. 2017; 18(3): 160-164.
14. Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Герасименко О.Н. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь лёгких: фенотипические характеристики. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 3: 47-53.
15. Малахова М.Я., Зубаткина О.В., Совершаева С.Л. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. *Эфферентная терапия*. 2000; 6(4): 3-14.
16. Золотавина М.Л., Пашина Е.В. Современные методологические проблемы оценки эндогенной интоксикации. *Наука и мир*. 2014; 11(15): 38-41.
17. Обухова Л.М., Ведунова М.В., Конторщикова К.Н., Добротина Н.А. Морфофизиологический анализ плазмы крови при эндогенной интоксикации. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2007; 6: 104-107.
18. Пашина Е.В., Золотавина М.Л. Комплекс биохимических показателей в оценке формирования стадий эндогенной интоксикации в клетке. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 6: 200.
19. Рубцов Г.К., Безручко Н.В., Садовникова Д.Г., Козлова Г.А., Анопин К.Д. Клинико-биохимическое значение комплексного изучения молекул средней массы и окислительной модификации белков для оценки эндотоксикоза. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2013; 2: 041-047.
20. Никольская В.А., Данильченко Ю.Д., Меметова З.Н. Биохимический аспект рассмотрения роли молекул средней массы в организме. *Учёные записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия»*. 2013; 26(65): 139-145.
21. Малахова М.Я. *Метод регистрации эндогенной интоксикации: пособие для врачей*. СПб.: МАПО; 1995.
22. Кинванлун И.Г., Сабиров И.С., Умурзаков Ш.Э., Юсупов А.Ф., Юлдашев А.А. Дисфункция почек у коморбидных

пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких: факторы риска и двунаправленное действие системных эффектов. *The Scientific Heritage*. 2021; 58: 59-64.

23. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Особенности дисфункции почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких. *Клиническая нефрология*. 2015; 2-3: 27-32.

24. Долгалева Д.В., Ибрагимов А.А., Айыпова Д.А., Калиев Р.Р. Функциональное состояние почек при хронической обструктивной болезни лёгких в условиях низкогорья. *Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева*. 2015; 3: 57-59.

REFERENCES

1. Salakhova IN. Patients with chronic obstructive pulmonary disease: experience of real clinical practice. *CTRI Bulletin*. 2021; S1: 114-115. (In Russ.). doi: 10.7868/S2587667821050502

2. Akramova EG. Problems of diagnosis of comorbid forms of chronic obstructive pulmonary disease. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2016; 3: 5-22. (In Russ.).

3. André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J, et al. COPD and cardiovascular disease. *Pulmonology*. 2019; 25(3): 168-176. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006

4. Chan SMH, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther*. 2019; 198: 160-188. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.013

5. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology*. 2015; 20(8): 1160-1171. doi: 10.1111/resp.12642

6. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, influence on outcomes, and management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015; 36(4): 575-591. doi: 10.1055/s-0035-1556063

7. Vigel AA, Vigel IYu. Chronic obstructive pulmonary disease – ab initio till present (historical literature review). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97(2): 42-49. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-42-4

8. Saprykin IP, Saprykina EE. Chronic obstructive pulmonary disease: changes in the GOLD 2020 recommendations. *Nauchnyy elektronnyy zhurnal Meridian*. 2020; 6(40): 81-83. (In Russ.).

9. Belevsky AS, Wiesel AA, Zyryanov SK, Ignatova GL, Kolbin AS, Leshchenko IV, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: The problems of today. *The Journal of Practical Pulmonology*. 2015; 3: 18-23. (In Russ.).

10. Kuzmichev BY, Voronina LP, Tarasochkina DS, Polunina OS, Prokofieva TV, Lipnitskaya EA, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for complicated course of myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease. *Astrakhan Medical Journal*. 2019; 14(3): 79-88. (In Russ.). doi: 10.17021/2019.14.3.79.87

11. Leshchenko IV, Avdeev SN. Chronic obstructive pulmonary disease: quality indicators, diagnostic and therapy algorithm. *RMJ*. 2016; 16: 1039-1046. (In Russ.).

12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2020. URL: <http://www.goldcopd.com> [date of access: 09.12.2021].

13. Novikov DK, Ischenko OV. Chronic obstructive pulmonary disease: Immunodeficiency and autoimmune phenotypes. *Allergology and Immunology*. 2017; 18(3): 160-164. (In Russ.).

14. Shpagina LA, Kotova OS, Shpagin IS, Gerasimenko ON. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: phenotypic characteristics. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017; 3: 47-53 (In Russ.).

15. Malakhova MY, Zubatkina OV, Sovershaeva SL. Endogenous intoxication as a reflection of compensatory restructuring of metabolic processes in the body. *Efferentnaya terapiya*. 2000; 6(4): 3-14. (In Russ.).

16. Zolotavina ML, Pashina EV. Modern methodological problems of assessment of endogenous intoxication. *Science and World*. 2014; 11(15): 38-41. (In Russ.).

17. Obukhova LM, Vedunova MV, Kontorschikova KN, Dobrotina NA. Morphophysiological analysis of blood plasma in endogenous intoxication. *Vestnik of Lobachevsky University of Nizhni Novgorod*. 2007; 6: 104-107. (In Russ.).

18. Pashina EV, Zolotavina ML. Complex of biochemical indicators in assessing the formation of stages of endogenous intoxication in the cell. *Modern problems of science and education*. 2019; 6: 200. (In Russ.).

19. Rubtsov GK, Bezruchko NV, Sadovnikova DG, Kozlova GA, Anopin KD. Clinical and biochemical significance of the complex study of average molecules and oxidative modification of proteins to assess endotoxemia. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2013; 2: 041-047. (In Russ.).

20. Nikolskaya VA, Danilchenko YuD, Memetova ZN. Biochemical aspect of consideration of the role of average molecules in the organism. *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Seriya "Biologiya, khimiya"*. 2013; 26(65): 139-145. (In Russ.).

21. Malakhova MY. *Method of registration of endogenous intoxication: Manual for physician*. Saint Petersburg: MAPO; 1995. (In Russ.).

22. Kinvanlun IG, Sabirov IS, Umurzakov ShE, Yusupov AF, Yuldashev AA. Renal dysfunction in comorbid patients with chronic obstructive pulmonary disease: Risk factors and bidirectional effects of systemic effects. *The Scientific Heritage*. 2021; 58: 59-64. (In Russ.).

23. Bolotova EV, Dudnikova AV. Features of renal dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2015; 2-3: 27-32. (In Russ.).

24. Dolgalev DV, Ibragimov AA, Ayyupova DA, Kaliev RR. Functional state of kidneys in chronic obstructive pulmonary disease in low mountain conditions. *Vestnik Kyrgyzskoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii imeni I.K. Ahunbaeva*. 2015; 3: 57-59. (In Russ.).

Сведения об авторах

Прокофьева Татьяна Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3260-2677>

Полунина Ольга Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: admed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>

Воронина Людмила Петровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: voroninaluda74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2395-745X>

Полунина Екатерина Андреевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: gilti2@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>

Севостьянова Ирина Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0635-3494>

Information about the authors

Tatiana V. Prokofyeva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3260-2677>

Olga S. Polunina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: admed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>

Ludmila P. Voronina – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: voroninaluda74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2395-745X>

Ekaterina A. Polunina – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: gilti2@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>

Irina V. Sevostyanova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0635-3494>