https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-5-655-667

Check for updates

Эффективность и безопасность ингаляционной терапии молекулярным водородом у пациентов с дыхательной недостаточностью на фоне обострения хронической обструктивной болезни легких в постковидном периоде

Л.В.Шогенова[1] ✉, *Х.Ф.Гуфранов*[2]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, Россия, ул. Островитянова, 1

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации: 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1

Резюме

Молекулярный водород (H_2) является мощным антиоксидантом и антиапоптотическим агентом. В последние годы H_2 изучался по данным клинических исследований. **Целью** данной работы явилось изучение эффективности и безопасности ингаляционной терапии H_2 у пациентов с гипоксемической и гиперкапнической дыхательной недостаточностью (ДН) на фоне обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в постковидном периоде. **Материалы и методы.** В рандомизированное проспективное в параллельных группах сравнительное исследование включены пациенты (n = 60: 40 мужчин в возрасте 71,2 ± 1,8 года, 20 женщин в возрасте 70,9 ± 2,8 года) с обострением ХОБЛ, развившимся после перенесенного COVID-19 (*Corona Virus Disease* 2019), осложненного гипоксемической / гиперкапнической ДН. Пациенты были распределены на 2 группы: 1-я (основная) (n = 30: 18 мужчин, 12 женщин), 2-я (контрольная) (n = 30: 18 мужчин, 12 женщин). Для поддержания сатурации артериальной крови не менее чем 90 % пациентам обеих групп оказывалась респираторная поддержка (неинвазивная вентиляция легких) при использовании аппарата Prisma 25ST (*Lowenstein Medical*, Германия) в режиме BiPAP S / T (*BiLevel Positive Airway Pressure* – создание двухуровневого положительного давления в дыхательных путях в спонтанно-принудительном режиме) 20–24 / 4–6 см вод. ст. и O_2 соответственно; фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси составляла ⩾ 24 %. Помимо стандартного лечения, пациенты основной группы получали дополнительно терапию H_2 (аппарат *Suisonia*, Япония) через носовую канюлю по 90 мин ежедневно в течение 14 дней. **Результаты.** У пациентов основной группы выявлено снижение индекса ригидности сосудов с 14,6 ± 1,2 до 6,2 ± 0,6 м / с, уровня лактата артериальной крови – с 2,84 ± 0,1 до 0,02 ± 0,1 ммоль / л (p < 0,001), расчетного показателя фракции шунта Qs / Qt (венозное примешивание) – с 27,21 ± 3,4 до 7,14 ± 1,23 (p < 0,01) и увеличение следующих параметров: индекса отражения – с 42,2 ± 2,0 до 66,2 ± 4,9 % (p < 0,05), вирус-специфического иммуноглобулина G – с 134 ± 125 до 669 ± 164 (p < 0,05), скорости кровотока в артериолах – с 473 ± 108 до 868 ± 64 мкм / с (p < 0,05), скорости кровотока в венулах – с 299 ± 56 до 862 ± 69 мкм / с (p < 0,05), расстояния, пройденного при выполнении 6-минутного шагового теста, – с 57,1 ± 4,4 до 328,9 ± 33,7 м (p < 0,05). **Заключение.** При включении ингаляций H_2 в стандартную терапию пациентов с гипоксемической и гиперкапнической ДН на фоне обострения ХОБЛ в постковидном периоде отмечены безопасность и существенный дополнительный лечебный эффект.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, дыхательная недостаточность, гипоксемия, гиперкапния, молекулярный водород, COVID-19.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось за счет бюджетных средств Федерального государственного автономноо образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Этическая экспертиза. Разработанный протокол исследования одобрен Этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 209 от 28.06.21).

© Шогенова Л.В., Гуфранов Х.Ф., 2024

Для цитирования: Шогенова Л.В., Гуфранов Х.Ф. Эффективность и безопасность ингаляционной терапии молекулярным водородом у пациентов с дыхательной недостаточностью на фоне обострения хронической обструктивной болезни легких в постковидном периоде. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 655–667. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-655-667

Efficacy and safety of inhaled molecular hydrogen therapy in patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease exacerbation in post-COVID period

Lyudmila V. Shogenova[1] ✉, *Khaydar F. Gufranov*[2]

[1] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

[2] Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University: Leninskye gory 1, build. 40, Moscow, 119992, Russia

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Abstract

Molecular hydrogen (H_2) is a powerful antioxidant and anti-apoptotic agent. H_2 has been studied in a number of clinical studies in the recent years. **The aim** of this research was to investigate the efficacy and safety of H_2 inhalation therapy in patients with hypoxemic and hypercapnic respiratory failure (RF) against exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the post-COVID (Corona Virus Disease 2019) period. **Methods.** The randomized prospective parallel comparative study included patients (n = 60: 40 men aged 71.2 ± 1.8 years, 20 women aged 70.9 ± 2.8 years) with a post-COVID-19 exacerbation of COPD complicated by hypoxemic/hypercapnic RF. The patients were divided into 2 groups: group 1 (main) (n = 30: 18 men, 12 women), group 2 (control) (n = 30: 18 men, 12 women). To maintain arterial blood saturation ⩾ 90 %, patients in both groups received respiratory support (non-invasive ventilation) using the Prisma 25ST device (Lowenstein Medical, Germany) in the BiPAP S/T mode (BiLevel Positive Airway Pressure Spontaneous/Time spontaneous/forced mode 20–24/4–6 cm H_2O and O_2, respectively; the fractional oxygen concentration in the inhaled gas mixture was ⩾ 24%). In addition to standard treatment, patients in the main group received additional H_2 therapy (Suisonia device, Japan) through a nasal cannula for 90 minutes daily for 14 days. **Results.** In patients of the main group, a decrease in the stiffness index was detected from 14.6 ± 1.2 to 6.2 ± 0.6 m/s, and the arterial blood lactate level – from 2.84 ± 0.1 to 0.02 ± 0.1 mmol/l (p < 0.001), the calculated shunt fraction Qs/Qt (venous admixture) – from 27.21 ± 3.4 to 7.14 ± 1.23 (p < 0.01) and an increase in the following parameters: reflection index – from 42.2 ± 2.0 to 66.2 ± 4.9% (p < 0.05), virus-specific IgG level – from 134 ± 125 to 669 ± 164 (p < 0. 05), blood flow velocity in arterioles – from 473 ± 108 to 868 ± 64 μm/s (p < 0.05), blood flow velocity in venules – from 299 ± 56 to 862 ± 69 μm/s (p < 0.05), the 6-minute walk distance – from 57.1 ± 4.4 to 328.9 ± 33.7 m (p < 0.05). **Conclusion.** H_2 inhalations were safe and increased the therapeutic effect when added to standard therapy for patients with hypoxemic and hypercapnic RF during exacerbation of COPD in the post-COVID period.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, respiratory failure, hypoxemia, hypercapnia, molecular hydrogen, COVID-19.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out at the expense of the budget funds of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Ethical review. The developed study protocol was approved by the Ethics Committee of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (No.209 of 06.28.21).

© Shogenova L.V., Gufranov Kh.F., 2024

For citation: Shogenova L.V., Gufranov Kh.F. Efficacy and safety of inhaled molecular hydrogen therapy in patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease exacerbation in post-COVID period. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 655–667 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-655-667

Среди всех медицинских газов, используемых в терапевтической практике, молекулярный водород (H_2), обладающий уникальными антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами, занял особое место. Этот самый легкий химический элемент, распространенный повсеместно, благодаря своему размеру и минимальной молекулярной массе может проникать через любой биологический барьер [1].

В отличие от других антиоксидантов, H_2 не нуждается в специальном переносчике для проникновения в клетку и оказания эффекта. Возможность проявления его биологического действия обеспечивается высокой биодоступностью [2].

Продемонстрированы высокие уровни токсичности многих клинически протестированных антиоксидантов, что ограничивает их применение в узком диапазоне терапевтических доз и обусловливает неэффективность профилактики заболеваний, связанных с окислительным стрессом (ОС) [3]. Говоря о преимуществе H_2 как антиоксиданта, следует обратить внимание на отсутствие подобной токсичности.

Возможность использования уникальных свойств водорода при различных заболеваниях вызывает живой интерес исследователей. Наибольшее количество публикаций посвящено изучению эффективности и безопасности применения водорода, в т. ч. в виде ингаляций, перорального применения воды и внутривенного – растворов, обогащенных водородом.

По результатам эксперимента на крысах продемонстрировано, что после вдыхания смеси водорода с закисью азота (O_2 и N_2) происходит дозозависимое повышение уровня H_2, растворенного в артериальной крови, превышающее таковое в венозной крови, что подтверждает его захват тканями [4]. Ингаляции H_2 и внутривенное применение обогащенного водородом раствора оказывают нейропротективный эффект при ишемическом и травматическом повреждении мозга, при этом улучшаются когнитивные функции, восстанавливается сон при его депривации [5]. По данным ряда исследований продемонстрированы положительные эффекты водорода в сочетанной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: улучшение липидного профиля – у пациентов с гиперхолестеринемией [6], процессов ремоделирования сердца – у экспериментальных животных с индуцированным инфарктом миокарда, а также уменьшение эндотелиальной дисфункции. Проводятся работы по изучению эффективности применения ингаляционного водорода в кардиохирургии [7], трансплантологии для уменьшения ишемии / реперфузии пересаженных легких [8] и у пациентов с COVID-19 [9]. Положительное влияние водорода отмечено также на животных моделях бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [10]. H_2 обладает потенциалом для защиты тканей легких при легочной гипертензии [11] и повреждении при вдыхании табачного дыма [12], предупреждая развитие индуцированной табачным дымом эмфиземы у лабораторных животных.

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности ингаляционной терапии H_2 у пациентов с гипоксемической и гиперкапнической дыхательной недостаточностью (ДН) на фоне обострения ХОБЛ в постковидном периоде.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное проспективное сравнительное исследование в параллельных группах в пе-

риод с февраля 2021 по март 2023 гг. с участием пациентов, получавших стационарное лечение в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы». У всех пациентов выявлено обострение ХОБЛ с признаками гипоксемической / гиперкапнической ДН, развившейся в постковидном периоде.

Отбор пациентов осуществлялся в соответствии с критериями включения и невключения.

Критерии включения:

- наличие ХОБЛ (группа Е, стадия тяжелого обострения по классификации Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD, 2023);
- гипоксемическая (парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) < 60 мм рт. ст.) / гиперкапническая ДН (парциальное давление углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) > 45 мм рт. ст.);
- перенесенная документированная COVID-19 (*Corona Virus Disease* 2019)-ассоциированная пневмония;
- на момент включения – отрицательный тест к иммуноглобулину (Ig) M SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome related COronavirus* 2), проведенный методом полимеразной цепной реакции;
- наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- PaO_2 / фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) ⩾ 300;
- систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) > 25 мм рт. ст.;
- выраженные нарушения сознания (< 10 баллов по шкале Глазго);
- нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление (САД) < 90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) < 50 / > 160 в минуту);
- обильная секреция мокроты (дискриния);
- рвота, препятствующая ношению маски;
- тромбоэмболия легочной артерии.

Скрининговое обследование проводилось у 95 пациентов, из которых критериям включения соответствовали 60 больных (40 мужчин в возрасте 71,2 ± 1,8 года, 20 женщин в возрасте 70,9 ± 2,8 года). Пациенты были рандомизированы на 2 сопоставимые по исходным показателям группы:

- 1-я (основная) (n = 30: 18 мужчин, 12 женщин);
- 2-я (контрольная) (n = 30: 18 мужчин, 12 женщин).

В каждой группе проводилось лечение тяжелого обострения ХОБЛ в соответствии с рекомендациями GINA (2023) (антибактериальные препараты, бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды, мукоактивные препараты).

На момент включения группы пациентов были сопоставимы по основным демографическим, жизненно важным медицинским показателям, тяжести ХОБЛ и проводимой амбулаторной терапии, давности и объему поражения при COVID-19-ассоциированной пневмонии (табл. 1).

Пациентам обеих групп оказывалась респираторная поддержка – неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) с использованием аппарата *Prisma* 25ST (*Lowenstein Medical*, Германия) в режиме BiPAP S / T (*BiLevel Positive Airway Pressure* – создание двухуровневого положительного давления в дыхательных путях (ДП) в спонтанно-принудительном режиме) 20–24 / 4–6 см вод. ст., а также кислородотерапия (FiO_2 > 24 %), которая подавалась в контур дыхательной трубки (поток – 1–6 л / мин в течение 15–24 ч в сутки для поддержания сатурации артериальной крови (SaO_2) ⩾ 90 %).

Помимо стандартного лечения, пациенты основной группы получали дополнительно терапию H_2 на аппарате *Suisonia* (Япония). Ингаляции водорода проводились через носовую канюлю по 90 мин ежедневно в течение 14 дней. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

На фоне терапии нежелательных побочных эффектов не выявлено. В то же время в основной группе отмечены 2 случая выбытия пациентов (на 1-е и 2-е сутки), а в контрольной – 1 случай (на 5-е сутки), связанные с нарушениями пациентами протокола исследования.

Критериями оценки эффективности проводимой терапии в обеих группах сравнения служили:

- общее клиническое состояние пациентов, оцениваемое по основным жизненным показателям (частота дыхательных движений (ЧДД), ЧСС, артериальное давление, показатели пульсоксиметрии) и визуальной аналоговой шкале;
- выраженность одышки, оцениваемая по шкале mMRC (*Medical Research Council Scale*);
- выраженность показателей воспаления в биохимическом анализе крови (С-реактивного белка (СРБ), уровня сывороточного ферритина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, D-димера, билирубина), вычисление которых производилось на автоматическом биохимическом экспресс-анализаторе *Fuji Dri-Chem 4000ie Fujifilm* (Япония);
- динамика IgM и IgG к SARS-CoV-2, оцениваемая при помощи измерения уровня IgM и IgG сыворотки крови на иммунохемилюминесцентном анализаторе (*Mindray* 6000, США);
- исследование газового состава и кислотно-щелочного состояния крови (pH, парциальное напряжение кислорода (PaO_2) и углекислого газа ($PaCO_2$) в артериальной крови, насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO_2), концентрация бикарбоната (HCO_3), лактат). Исследование газового состава и кислотно-щелочного состояния крови проводилось экспресс-методом на автоматическом анализаторе ABL-500 (*Radiometer Copenhagen*, Дания);
- состояние центральной гемодинамики (сердечный индекс, СДЛА, фракция выброса левого желудочка, размеры правого предсердия, конечный систолический и конечный диастолический объем, систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, измеренная в М-режиме), оценивались при помощи допплер-эхокар-

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Таблица 1
Общая характеристика пациентов на момент включения в исследование
Table 1
General characteristics of the patients at baseline

Показатели	Основная группа (*n* = 30)	Контрольная группа (*n* = 30)	*p*
Возраст, годы	72 (65,3; 78,4)	69 (63,5; 74,8)	> 0,05
Пол, *n*:			
• мужской	18	17	
• женский	12	13	
Витальные показатели:			
• ЧДД, в минуту	22 (20; 24)	23 (19; 24)	> 0,05
• ЧСС, в минуту	95 (91; 100)	97 (93; 105)	
• SpO_2, %	73 (71; 78)	79 (75; 84)	
Особенности терапии ХОБЛ, n:		19	> 0,05
• НИВЛ	17	24	
• ДКТ	22		
Особенности перенесенной инфекции SARS-CoV-2			
Продолжительность постинфекционного периода, месяцы	4 (1; 5)	3 (2; 4)	> 0,05
Объем КТ-поражения легких на фоне COVID-19-ассоциированной пневмонии (ретроспективно), *n*:	37,4 (25,9; 45,3)	42,8 (21,8; 52,6)	
• ≤ 25 %	13	17	> 0,05
• 25–50 %	10	6	
• 50–75 %	54	60	
• 75–95 %	23	17	
IgG к SARS-CoV-2, ед. / мл	134,3 (44,5; 177,9)	175,3 (15,1; 220,7)	> 0,05

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO_2 – насыщение гемоглобина кислородом; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ДКТ – длительная кислородотерапия на дому; КТ – компьютерная томография.

диографии на ультразвуковом анализаторе *Vivid*-7 (*General Electric*, США) с помощью секторного фазированного датчика 2,5–5,0 МГц. Исследование проводилось с применением стандартных доступов: левого парастернального, апикального, субкостального;

- состояние эндотелиальной функции сосудов (индекс ригидности сосудов (*Stiffness Index* – SI) и индекс отражения (*Reflection Index* – RI), диаметры и объемная скорость кровотока в артериолах и венулах конъюнктивы глаза, количество сладжей эритроцитов). Исследование проводилось при помощи капилляроскопа «Око» (Россия);
- показатели функции внешнего дыхания (ФВД) (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ), рассчитываемые при выполнении спирометрии на компьютерном спироанализаторе *Flowscreen* (*Erich Jaeger, Wurzburg*, Германия) и портативном спирометре *Micro Labc* (Великобритания). Оценка полученных результатов проводилась при сопоставлении данных с должными величинами Глобальной инициативы по функции легких (*The Global Lung Function Initiative* – GLI, 2012);
- толерантность к физической нагрузке (ТФН) определялась при помощи 6-минутного шагового теста (6-МШТ), который проводился в соответствии со стандартным протоколом (*Enright P.L., Sherill D.L.*, 1998). с использованием пульсоксиметра *Spirodoc Oxi*.

Статистический анализ. Рандомизация групп и статистический анализ полученных результатов выполнялись с использованием программного обеспечения *GraphPad Prism* 8 и *Statistica* 12.0. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для формирования равноценных групп рандомизация пациентов осуществлялась случайным образом. Для установления одновременного влияния 2 факторов и оценки взаимодействие между ними использовался двухфакторный дисперсионный анализ *Two-way* ANOVA. При выявлении различий для попарного сравнения групп использовались парный и непарный t-тест для анализа зависимых и независимых выборок соответственно. При попарном сравнении групп с распределением, отличным от нормального, для зависимых выборок использовался критерий Уилкоксона, для независимых – критерий Манна–Уитни. Количественные переменные представлены в виде средних значений (*Mean*) ± стандартное отклонение (SD) или медианы с указанием интерквартильного интервала (Q25; Q75). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

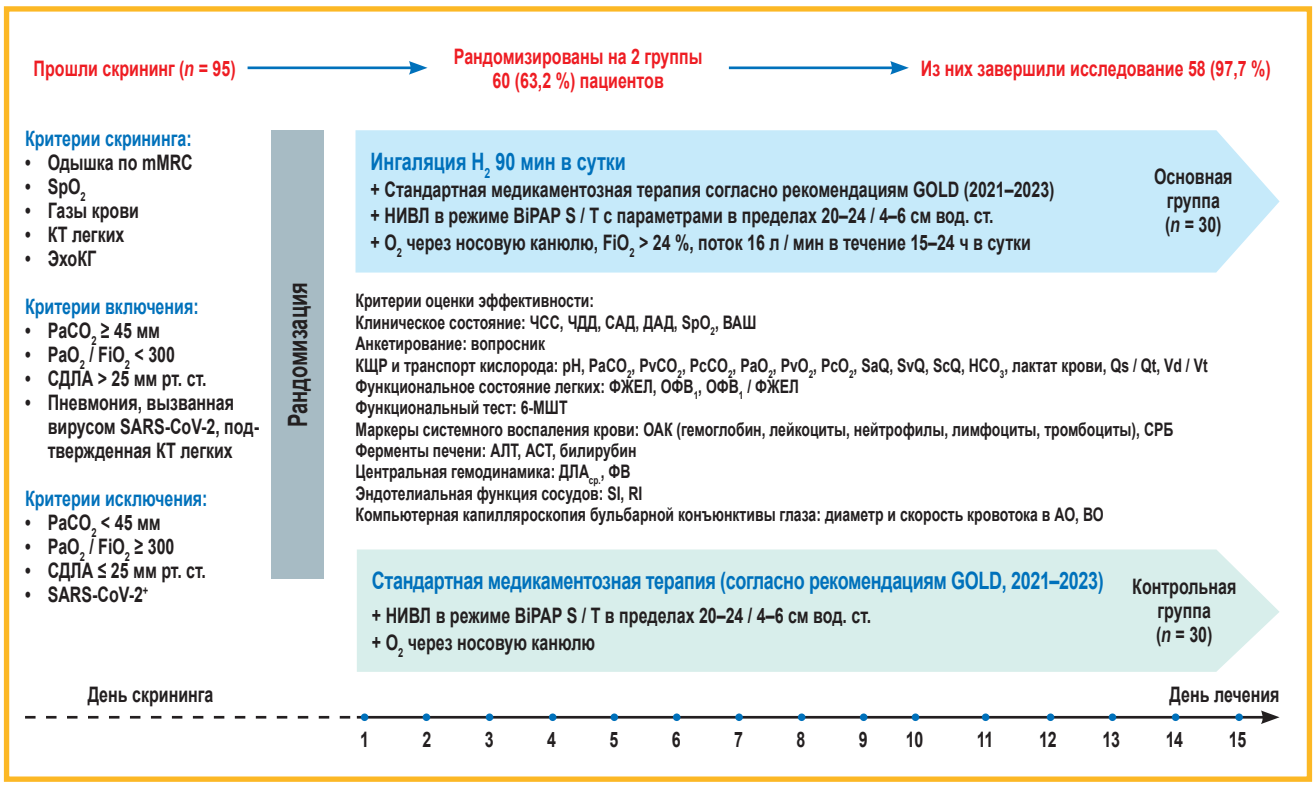

Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание: mMRC (*Modified Medical Research Council DyspneaScale*) – шкала модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета; SaO_2 – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом, SvO_2 – насыщение гемоглобина венозной крови кислородом; SpO_2 – насыщение крови кислородом; парциальное напряжение: PaO_2 – кислорода в артериальной крови, $PaCO_2$ – углекислого газа в артериальной крови, PvO_2 – кислорода в смешанной венозной крови, $PvCO_2$ – углекислого газа в смешанной венозной крови, PcO_2 – кислорода капиллярной крови, $PcCO_2$ – углекислого газа капиллярной крови; КТ – компьютерная томография; ЭхоКГ – эхокардиография; FiO_2 – фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких; pH – концентрация ионов (активность) $7H^+$; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; КЩР – кислотно-щелочное равновесие; HCO_3 – концентрация бикарбоната; Qs / Qt – фракция шунта (венозного перемешивания); $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ОАК– общий анализ крови; СРБ – С-реактивный белок; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; $ДЛА_{ср.}$ – среднее давление в легочной артерии; ФВ – фракция выброса; SI (*Stiffness Index*) – индекс ригидности сосудов; RI (*Reflection Index*) – индекс отражения; АО – объемная скорость кровотока в артериолах; ВО – объемная скорость кровотока в венулах; BiPAP S / T (*Biphasic Positive Airway Pressure*) – создание двухфазного положительного давления в дыхательных путях в спонтанно-принудительном режиме.

Figure 1. Study design

Результаты

На момент включения в исследование основная и контрольная группы пациентов были сопоставимы по основным гемодинамическим, микроциркуляторным и функциональным показателям (табл. 2).

На фоне проводимой комплексной терапии положительная динамика основных исследуемых показателей была более значимой и ранней в основной группе пациентов.

Клиническое состояние. У пациентов основной группы отмечены более значимые, статистически достоверные изменения основных жизненных показателей. Целевые уровни ЧДД и ЧСС были достигнуты в основной группе уже на 2-й день наблюдения, а в группе контроля – только на 3-й день, при этом межгрупповое статистически значимое различие ($p < 0,05$) отмечено, начиная со 2-го дня терапии. При сравнении показателей шкалы одышки mMRC показано, что уменьшение одышки произошло уже на 3-й день в обеих группах. Однако в основной группе выявлено ее последующее уменьшение, тогда как в группе контроля такового не отмечено, при этом статистически достоверные различия между группами ($p < 0,05$) отмечались на 14-й день лечения: 2,41 ± 0,5 и 2,75 ± 0,4 в основной и контрольной группах соответственно.

Биологические маркеры системного воспаления. Средние показатели СРБ с каждым последующим измерением статистически значимо снижались в обеих группах, однако в основной группе интенсивнее, о чем свидетельствует различие между группами на 7-й день – 20,8 ± 7,2 и 28,7 ± 7,0 мг / л в основной и контрольной группе соответственно ($p < 0,05$). По данному показателю пациенты основной и контрольной группы к концу наблюдения достигли уровня референсного интервала – 4,3 ± 4,0 и 5,0 ± 2,9 мг / л соответственно.

Относительное содержание лимфоцитов в 1-й день наблюдения в обеих группах в среднем составляло 19,8 ± 4,5 %. На фоне лечения в обеих группах наблюдался статистически значимый рост этого показателя, более выраженный в основной группе. Между

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Таблица 2
Исходная характеристика показателей артериальной ригидности, центральной гемодинамики, эндотелиальной функции сосудов и толерантности к физической нагрузке у пациентов основной и контрольной группы; медиана (Q25; Q75)

Table 2
Baseline characterization of arterial stiffness, central hemodynamic parameters, vascular endothelial function, and exercise tolerance in the Main group and the Control group; median (Q25; Q75)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	*p*
Показатели артериальной ригидности, %:			
• SI	14,7 (12,8; 17,21)	14,6 (11,7; 18,2)	
• RI	42,3 (38,1; 47,4)	42,1 (37,4; 45,6)	0,05
Показатели центральной и легочной гемодинамики:			
• Qs / Qt, %	27,21 ± 3,4	28,17 ± 2,05	0,05
• СДЛА, мм рт. ст.	55 (45; 61)	52 (48; 58)	0,05
• ПП, мм	40 × 58 (38 × 54; 46 × 59)	40 × 56 (35 × 50; 44 × 58)	0,05
• ФВЛЖ, %	57 (54; 62)	55 (52; 60)	0,05
• КДО, мл	53 (48; 56)	50 (45; 55)	0,05
• КСО, мл	25 (21; 27)	22 (18; 25)	0,05
• TAPSE, мм	12 (10; 18)	14 (9; 16)	0,05
Показатели микроциркуляции, мкм:			
• диаметр АО	8 (5; 11)	9 (4; 12)	0,05
• диаметр ВО	17 (13; 22)	18 (8; 25)	0,05
Скорость кровотока, мкм / с:			
• АО	473 (392; 580)	463 (385; 570)	0,05
• ВО	300 (250; 320)	315 (289; 340)	0,05
Наличие сладжей эритроцитов	++	++	
ТФН			
6-МШТ, м	58,6 (47,5; 65,4)	55,6 (48,1; 52,3)	0,05

Примечание: SI (*Stiffness Index*) – индекс ригидности сосудов; RI (*Reflection Index*) – индекс отражения; Qs / Qt – фракция шунта (венозного перемешивания); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ПП – правое предсердие; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечный диастолический, КСО – конечный систолический объем; TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана; АО – объемная скорость кровотока в артериолах; ВО – объемная скорость кровотока в венулах; ТФН – толерантность к физической нагрузке; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест.

группами статистически значимое отличие отмечено на 14-й день (32 ± 4 и 28 ± 4 % в основной и контрольной группе соответственно; $p < 0,05$), однако восстановление нормального титра лимфоцитов отмечено только у пациентов основной группы.

Изучение динамики IgG к SARS-CoV-2. Статистически значимые межгрупповые различия выявлены на 14-й день: отмечено значимое повышение уровня вирус-специфического IgG в основной группе по сравнению с группой контроля (669 ± 164 и 519 ± 143 ед. / мл соответственно; $p < 0,05$).

Динамика состояния транспортной системы кислорода и внутрилегочного шунта. Результаты показателей кислотно-основного равновесия, транспорта кислорода и внутрилегочного шунтирования представлены в табл. 3. На 14-е сутки на фоне ингаляционной терапии молекулярным водородом отмечено достоверное увеличение PaO_2 ($p < 0,001$) и снижение уровня лактата в крови ($p < 0,0001$). Уровень лактата артериальной крови в основной группе был ниже в сравнении с контрольной ($p < 0,0001$). Кроме того, в основной группе наблюдалось достоверное снижение фракции внутрилегочного шунта более чем на 26 % ($p < 0,01$).

Динамика показателей центральной гемодинамики. Исходно СДЛА было повышено в обеих группах исследования и составило 55,1 ± 8,4 мм рт. ст. в основной и 52,2 ± 6,4 мм рт. ст. – в контрольной группе. К концу исследования отмечено статистически значимое выраженное снижение величины СДЛА ($p < 0,05$), более выраженное у пациентов основной группы. Оно составило 33,0 ± 6,8 мм рт. ст. в основной и 21,6 ± 4,5 мм рт. ст. – в контрольной группе ($p < 0,05$). Нормальные значения СДЛА были достигнуты только в основной группе.

Исходно значения фракции выброса левого желудочка у пациентов в обеих группах были сопоставимы. На 14-й день в обеих группах отмечено достоверное увеличение данного параметра ($p < 0,05$) до 61,5 ± 4,9 в основной группе и до 60,9 ± 3,6 % – в группе контроля.

Состояние эндотелиальной функции сосудов. Исходно показатель RI существенно не различался у пациентов обеих групп, составляя в среднем 42,2 ± 2,0 %. На фоне проводимой терапии отмечено его увеличение в обеих группах на 7-й и 14-й день, приобретающее межгрупповые статистические различия

Пульмонология • Pul'monologiya. 2024; 34 (5): 655–667. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-655-667

Таблица 3
Динамика показателей кислотно-основного равновесия, транспорта кислорода и внутрилегочного шунтирования
Table 3
Changes in the acid-base equilibrium, oxygen transport and intrapulmonary shunt parameters

Показатель	Основная группа (n = 28)		Контрольная группа (n = 29)	
	1-й день	14-й день	1-й день	14-й день
Артериальная кровь				
pH	7,28 ± 0,02	7,35 ± 0,04	7,28 ± 0,01	7,32 ± 0,01
PaO_2, мм рт. ст.	46,1 ± 9,1	76,9 ± 5,4	44,28 ± 4,2*	71,5 ± 3,5
$PaCO_2$, мм рт. ст.	56,2 ± 1,3	40,4 ± 5,1	54,22 ± 3,20	42,5 ± 4,1
SaO_2, %	73,5 ± 2,4**	92,4 ± 1,8	75,5 ± 4,1***	86,5 ± 3,2
HCO_3, ммоль / л	34,5 ± 4,3	21,13 ± 1,20	31,75 ± 1,50	23,3 ± 2,1
Лактат, ммоль / л	2,84 ± 0,10	0,02 ± 0,10***	2,95 ± 0,50***	0,12 ± 0,4

Примечание: PaO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; $PaCO_2$ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови; SaO_2 – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; HCO_3 – концентрация бикарбоната; 1-й день *vs* 14-го дня: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,0001$.
Note: 1st day *vs* 14th day: * – $p < 0.001$; ** – $p < 0.05$; *** – $p < 0.0001$.

к 14-му дню. В основной группе RI был значительно выше, чем в группе контроля, и составлял 66,2 ± 4,9 % *vs* 55,7 ± 3,9 % соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2).

Исходно индекс ригидности сосудов (*Stiffness Index* – SI) у обследуемых между группами значимо не различался, составляя в среднем 14,6 ± 1,2 м / с. На фоне проводимой терапии в обеих группах наблюдалось достоверное снижение SI, при сравнении параметра между группами наименьший SI на 7-й и 14-й дни отмечен в основной группе (8,5 ± 1,1 и 6,2 ± 0,6 м / с *vs* 10,9 ± 1,4 и 7,6 ± 0,8 м / с – в контрольной; $p < 0,05$) (рис. 3).

При проведении капилляроскопии бульбарной конъюнктивы глаза в начале, на 1, 7 и 14-й дни исследования пациенты обеих групп были сопоставимы по диаметру артериол и венул бульбарной конъюнктивы глаза. Напротив, при исследовании динамики скорости кровотока в артериолах, сопоставимой в начале исследования (473 ± 108 мкм / с – в основной *vs* 463 ± 100 мкм / с – в контрольной группе), выявлено статистически значимое различие в пользу основной группы по увеличению этого показателя на 7-й и 14-й день исследования (соответственно 704 ± 97 мкм / с и 868 ± 64 мкм / с – в основной *vs* 595 ± 100 мкм / с и 752 ± 91 мкм / с – в группе контроля; $p < 0,05$).

Аналогичная динамика выявлена и при изучении скорости кровотока в венулах (в основной группе: исходно – 299 ± 56 мкм / с, на 7-й день – 583 ± 68 мкм / с, на 14-й день – 862 ± 69 мкм / с; в контрольной: 299 ± 56 мкм / с, 432 ± 64 мкм / с и 580 ± 81 мкм / с соответственно; $p < 0,05$).

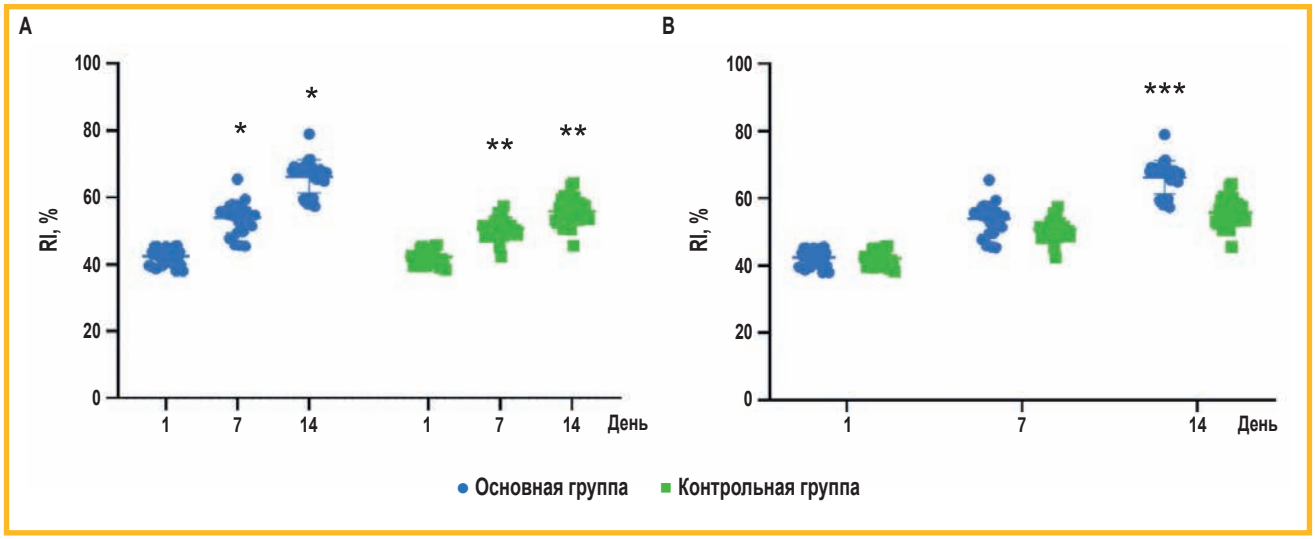

Рис. 2. Динамика изменения индекса отражения сосудов на 1, 7 и 14-е сутки: А – внутригрупповое сравнение; В – межгрупповое сравнение
Примечание: RI (*Reflection Index*) – индекс отражения; *, ** – 7-й, 14-й день по сравнению с предыдущими измерениями ($p < 0,05$); *** – на 14-й день в основной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,05$).

Figure 2. Changes in the vascular reflection index on Days 1, 7 and 14: A, intragroup comparison; B – intergroup comparison
Note: *, **, Day 7, Day 14 compared with previous measurements ($p < 0.05$); *** – Day 14, the main group *vs* the control group ($p < 0.05$)

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

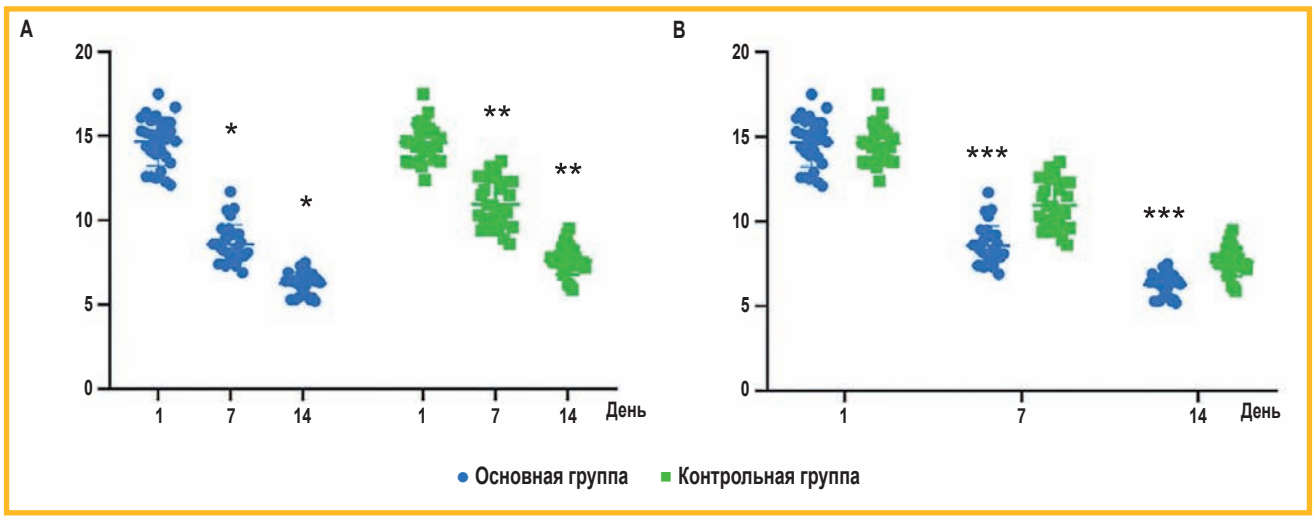

Рис. 3. Динамика изменения индекса ригидности сосудов в 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 и 14-й дни: А – внутригрупповое сравнение; В – межгрупповое сравнение
Примечание: SI (*Stiffness Index*) – индекс ригидности сосудов; *, ** – 7-й, 14-й день по сравнению с предыдущими измерениями ($p < 0,05$); *** – на 14-й день (в основной группе по сравнению с контрольной; $p < 0,05$)

Figure 3. Changes in the vascular stiffness index on Days 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 and 14: A, intragroup comparison; B – intergroup comparison
Note: *, **, Day 7, Day 14 compared with previous measurements ($p < 0.05$); *** – Day 14, the main group *vs* the control group ($p < 0.05$)

Показатели функции внешнего дыхания. На момент начала наблюдения обе группы были сопоставимы по показателю $ОФВ_1$. На 14-е сутки наибольшая величина $ОФВ_1$ наблюдалась в основной группе – 58,13 ± 18,6 $\%_{долж.}$ и достоверно отличалась от таковой в группе контроля – 53,7,8 ± 15,4 $\%_{долж.}$ ($p < 0,05$), однако уровня референсного интервала ни в основной, ни в контрольной группе не достигнуто.

На 7-й и 14-й день исследования наблюдалось значимое увеличение ЖЕЛ, достигающее в этих точках межгруппового различия в пользу основной группы (67,35 ± 21,1 и 71,35 ± 21,5 $\%_{долж.}$ – в основной группе *vs* 63,32 ± 21,7 и 65,14 ± 19,4 $\%_{долж.}$ – в группе контроля соответственно; $p < 0,05$), однако данная величина также не достигла пределов референсного интервала.

Исходно значения индекса Тиффно в основной и контрольной группе были сопоставимы. При сравнении исходных значений индекса Тиффно с результатами исследования на 7-й и 14-й день, достоверный рост наблюдался только в основной группе – с 53,4 ± 25,1 до 59,7 ± 21,1 и 65,5 ± 12,4 % соответственно ($p < 0,05$). При межгрупповом сравнении различий не выявлено.

Показатели толерантности к физической нагрузке. Дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, в 1-й день была сопоставима у всех обследуемых и в среднем составила 57,1 ± 4,4 м, однако к концу исследования значительно увеличилась ($p < 0,05$). На фоне ингаляционной терапии H_2 пройденное расстояние к концу наблюдения (328,9 ± 33,7 м) достоверно превышало аналогичный показатель в контрольной группе (289,6 ± 43,7 м); $p < 0,05$ (рис. 4).

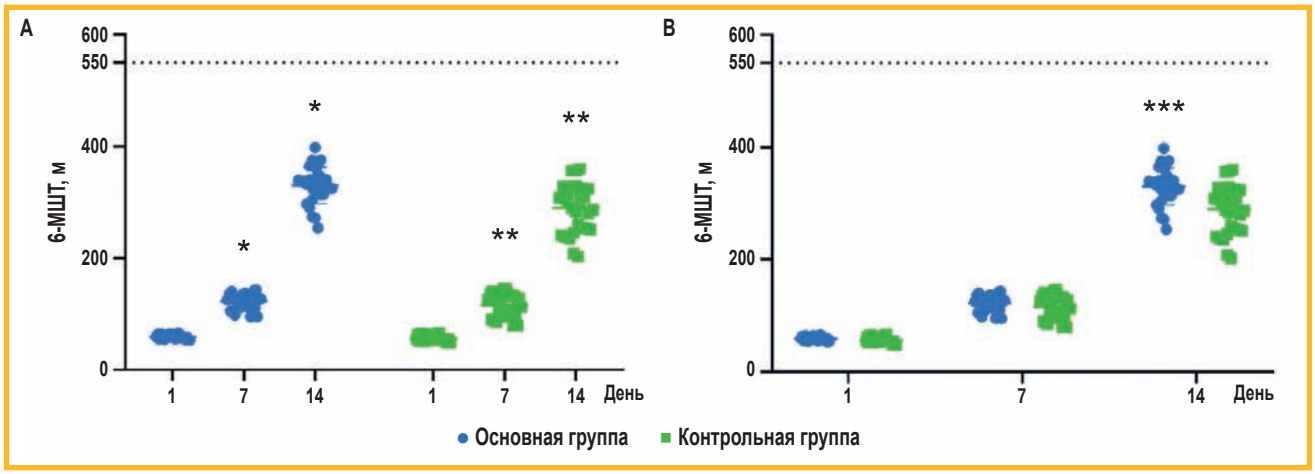

Рис. 4. Дистанция, пройденная при выполнении 6-минутного шагового теста на 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 и 14-й дни: А – внутригрупповое сравнение; В – межгрупповое сравнение
Примечание: *, ** – 7-й, 14-й день по сравнению с предыдущими измерениями ($p < 0,05$); *** – на 14-й день в основной *vs* контрольной группы ($p < 0,05$).

Figure 4. The 6-minute walk distance on Days 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 and 14: A, intragroup comparison; B, intergroup comparison.
Note: *, **, Day 7, Day 14 compared with previous measurements ($p < 0.05$); ***, Day 14, the main group *vs* the control group ($p < 0.05$)

Обсуждение

Согласно стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ХОБЛ включена в список хронических неинфекционных заболеваний и является социально значимой болезнью с высокими распространенностью и смертностью [13]. Ключевым событием течения ХОБЛ является развитие обострений.

Обострение ХОБЛ, сопровождающееся тяжелой гипоксемией и развитием вторичной легочной гипертензии (III класс по классификации ВОЗ), является основной причиной обращения больных в стационар за неотложной медицинской помощью [14]. Основной причиной смерти больных ХОБЛ является тяжелое обострение с развитием гипоксемической и гиперкапнической ДН. Много вопросов о ведении пациентов с ХОБЛ вызвала пандемия коронавируса SARS-CoV-2. Стало ясно, что требуются модификации терапии ХОБЛ с учетом фенотипа ДН и степени тяжести.

Оптимальное использование кислорода (O_2) и НИВЛ остаются стандартом лечения гипоксемической и гиперкапнической ДН [15, 16]. Однако при применении O_2 от малых потоков до высоких доз возникают вопросы развития резистентности к терапии и кислород-индуцированной гиперкапнии в зависимости от степени обострения основного заболевания пациента, формы и степени тяжести ДН. НИВЛ не позволяет избежать эндотрахеальной интубации примерно у 25 % пациентов, а смертность у пациентов, получающих НИВЛ, через 1 год составляет 40 %, через 3 года – 50 % [17, 18], поэтому любая вспомогательная терапия, способная повысить эффективность НИВЛ, будет неоценимой и полезной.

Для лечения ХОБЛ применяются медицинские газы, включающие кислород, оксид азота и гелий, в течение длительного времени. Инновационным терапевтическим средством для лечения ХОБЛ является водород, который также относится к медицинским газам [19].

Впервые гипотеза о том, что H_2 может быть уникальным, эффективным и специфичным методом лечения ХОБЛ из-за его особых преимуществ, выдвинута *S.Liu et al.* [20]. Признано, что H_2 обладает потенциалом для профилактического и терапевтического применения против многих заболеваний благодаря его обширным антиоксидантным, противовоспалительным, антиапоптотическим эффектам [21].

Обострение хронического воспаления нижних ДП у пациентов с ХОБЛ и COVID-19 в анамнезе сопровождается активацией макрофагов, эозинофилов, нейтрофилов, Т-лимфоцитов и фибробластов [22, 23], дисбалансом протеаз и антипротеаз, а также ОС, подавляющим антиоксидантную защиту. В свою очередь, ОС играет ключевую роль в возникновении обострений ХОБЛ [24, 25]. В исследованиях *P.N.Dekhuijzen et al.*, *W.Maziak et al.*, *Y.Praticò et al.*, *P.Montuschi et al.* обнаружены маркеры ОС, такие как H_2O_2 и NO, в жидкости, выстилающей эпителий, дыхании и моче пациентов с ХОБЛ [26–29]. Пероксинитрит, образующийся в результате реакции NO с супероксид-анионом, в высокой степени коррелирует с ХОБЛ [30]. *Y.Kishimoto et al.* и *W.Lu et al.* предоставлены доказательства противовоспалительного и антиоксидантного действия H_2 при легочной гипертензии и ХОБЛ [31, 32]. Таким образом, для подавления воспалительной реакции и ОС антиоксидантная терапия является логичным подходом к лечению ХОБЛ. В связи с этим рядом исследователей предложено использовать H_2, известный своими мощными антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами, в лечении COVID-19 [33] и обострений ХОБЛ [34]. Также накоплен опыт применения медицинского H_2 в реабилитации пациентов с постковидным синдромом [35]. В совокупности благоприятное противовоспалительное и антиоксидантное действие H_2 в ДП можно объяснить превосходным влиянием на течение симптомов во время обострения ХОБЛ.

По сравнению с другими антиоксидантами, H_2 обладает рядом преимуществ, среди которых выделяются следующие:

- низкая молекулярная масса, которая позволяет проникнуть через биомембраны и диффундировать в цитозоль, митохондрии и ядро;
- способность избирательно реагировать с $\cdot OH$ и $\cdot ONOO^-$, не нарушая окислительно-восстановительные реакции организма;
- большая тканевая совместимость по сравнению с многими другими средствами, которые поглощают окислители.

По результатам настоящего исследования продемонстрировано, что ингаляции 1–4%-ного H_2 характеризуются хорошим профилем переносимости и безопасности, ни у одного из пациентов нежелательных побочных эффектов не отмечено.

Ингаляции водорода сопровождались достоверным снижением лабораторных показателей воспаления – СРБ, лейкоцитоза и повышением содержания лимфоцитов, что является следствием антиоксидантного и противовоспалительного эффекта активной формы водорода.

При рассмотрении динамики синтеза IgG и IgM в основной группе, где применялся H_2 на фоне стандартной терапии, по сравнению с таковой в контрольной группе продемонстрированы также активация иммунной системы и стимуляция образования специфических антител к IgG к SARS-CoV-2. Однако требуется дальнейшее исследование механизма наблюдаемого эффекта стимуляции иммунного ответа при воздействии H_2.

Исходно у всех пациентов обеих групп, включенных в исследование, наблюдались явления гипоксемии, гиперкапнии, нарушение транспорта кислорода, метаболизма лактата, высокий показатель внутрилегочного шунта крови. Наблюдаемые на фоне терапии водородом статистически достоверное повышение показателей PaO_2, SaO_2, снижение фракции шунта крови могут быть объяснены ее физическими свойствами, высокой диффузионной способностью, противовоспалительными, антиоксидантными свойствами [20]. Водород имеет сходные физические характеристики с ингаляционным гелием. Следовательно, вдыхание H_2 будет оказывать сходное воздействие, а именно –

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

снижать сопротивление ДП. В работе *Z.Q.Zhou et al.* сообщалось, что водород способен снизить усилие вдоха на 100 с [36]. Соответственно улучшение симптомов в основном обусловлено физическими свойствами водорода, при которых его низкая плотность могла снизить сопротивление потоку в ДП и, в свою очередь, уменьшить работу дыхания. Снижение сопротивления ДП, купирование симптомов воспаления респираторного тракта на фоне обострения ХОБЛ при проведении ингаляционной терапии H_2 обусловливает статистически достоверные изменения показателей ФВД (ЖЕЛ, $ОФВ_1$).

Биологические функции водорода, включая противовоспалительные и антиоксидантные, оказали положительное влияние на центральную гемодинамику и микроциркуляцию [37]. По результатам исследования бульбарного ложа конъюнктивы глаза на фоне ингаляций водорода убедительно продемонстрировано его положительное влияние на кровоток в артериолах и венулах конъюнктивы глаза. Нормальные значения СДЛА были достигнуты только в группе применения H_2.

У всех пациентов исследуемой когорты изначально отмечались признаки эндотелиальной дисфункции как проявления прямого повреждения эндотелия и гиперкоагуляции, развивающихся на фоне новой коронавирусной инфекции. Улучшение показателей эндотелиальной функции сосудов (SI и RI) также является следствием антиоксидантного и противовоспалительного эффектов терапии H_2 за счет уменьшения ОС, восстановления барорефлекторной функции, сохранения функции митохондрий и повышения биодоступности оксида азота [38].

Комплексные эффекты ингаляционного H_2, которые проявляются улучшением показателей ФВД, гемодинамики и микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции, уменьшением признаков ОС и воспаления, обусловливают снижение анаэробной нагрузки на организм, уменьшение одышки и повышение ТФН. Следствием эффективности стандартной терапии с применением H_2 явилось снижение потребности в кислородотерапии. Кроме того, у пациентов с обострением ХОБЛ ингаляционная терапия H_2 характеризуется высоким профилем безопасности [39].

Заключение

Таким образом, по результатам исследования установлено, что включение ингаляций H_2 в стандартную терапию пациентов с гипоксемической и гиперкапнической ДН на фоне обострения ХОБЛ в постковидном периоде безопасно и оказывает существенный дополнительный лечебный эффект. Однако тонкие механизмы этого патогенетического эффекта нуждаются в дальнейшем изучении по результатам широкомасштабных клинических исследований.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АО – объемная скорость кровотока в артериолах
АО – объемная скорость кровотока в артериолах
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ВО – объемная скорость кровотока в венулах
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДКТ – длительная кислородотерапия на дому
$ДЛА_{ср.}$ – среднее давление в легочной артерии
ДН – дыхательная недостаточность
КДО – конечный диастолический объем
КСО – конечный систолический объем
КТ – компьютерная томография
КЩР – кислотно-щелочное равновесие
ЛЖ – левый желудочек
НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких
ОАК – общий анализ крови
ОС – окислительный стресс
$ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПП – правое предсердие
САД – систолическое артериальное давление
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СРБ – С-реактивный белок
ТФН – толерантность к физической нагрузке
ФВ – фракция выброса
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭхоКГ – эхокардиография
ФВД – функция внешнего дыхания
6-МШТ – 6-минутный шаговый тест
BiPAP S / T (*BiLevel Positive Airway Pressure* – создание двухуровневого положительного давления в дыхательных путях в спонтанно-принудительном режиме
FiO_2 – фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси
GINA (*Global Initiative for Asthma*) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме
GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких
H_2 – молекулярный водород
HCO_3 – концентрация бикарбоната
Ig – иммуноглобулин
mMRC (*Modified Medical Research Council Dyspnea-Scale*) – шкала модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета
pH – концентрация ионов (активность) $7H^+$
Qs / Qt – фракция шунта (венозного перемешивания)
RI (*Reflection Index*) – индекс отражения
SaO_2 – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом
SI (*Stiffness Index*) – индекс ригидности сосудов
SpO_2 – насыщение гемоглобина крови кислородом
SvO_2 – насыщение гемоглобина венозной крови кислородом
TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана
$PaCO_2$ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови
PaO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови

$PvCO_2$ – парциальное напряжение углекислого газа в смешанной венозной крови
PvO_2 – парциальное напряжение кислорода в смешанной венозной крови
$PcCO_2$ – парциальное напряжение углекислого газа капиллярной крови
PcO_2 – парциальное напряжение кислорода капиллярной крови

Литература

1. Hirano S.I., Ichikawa Y., Kurokawa R. et al. A "philosophical molecule," hydrogen may overcome senescence and intractable diseases. *Med. Gas Res*. 2020; 10 (1): 47–49. DOI: 10.4103/2045-9912.279983.
2. Ichihara M., Sobue S., Ito M. et al. Beneficial biological effects and the underlying mechanisms of molecular hydrogen–comprehensive review of 321 original articles. *Med. Gas Res*. 2015; 5: 12. DOI: 10.1186/s13618-015-0035-1.
3. Artamonov M.Yu., Martusevich A.K., Pyatakovich F.A. et al. Molecular hydrogen: from molecular effects to stem cells management and tissue regeneration. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12 (3): 636. DOI: 10.3390/antiox12030636.
4. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat. Med*. 2007; 13 (6): 688–694. DOI: 10.1038/nm1577.
5. Cui J., Chen X., Zhai X. et al. Inhalation of water electrolysis-derived hydrogen ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats – a possible new hydrogen resource for clinical use. *Neuroscience*. 2016; 335: 232–241. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.08.021.
6. Zhang Y., Xu J., Yang H. Hydrogen: an endogenous regulator of liver homeostasis. *Front. Pharmacol*. 2020; 11: 877. DOI: 10.3389/fphar.2020.00877.
7. Данилова Д.А., Бричкин Ю.Д., Медведев А.П. и др. Использование молекулярного водорода при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения. *Современные технологии в медицине*. 2021; 13 (1): 71–77. DOI: 10.17691/stm2021.13.1.09.
8. Kawamura T., Huang C.S., Tochigi N. et al. Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of lung transplant-induced ischemia/reperfusion injury in rats. *Ransplantation*. 2010; 90 (12): 1344–1351. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181fe1357.
9. Russell G., Rehman M., LeBaron T.W. et al. An overview of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection and the importance of molecular hydrogen as an adjunctive therapy. *Reactive Oxygen Species*. 2020; 10 (28): 150–165. Available at: *https://www.rosj.org/index.php/ros/article/view/271*
10. Liu Z., Geng W., Jiang C. et al. Hydrogen-rich saline inhibits tobacco smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease by alleviating airway inflammation and mucus hypersecretion in rats. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2017; 242 (15): 1534–1541. DOI: 10.1177/1535370217725249.
11. Wang T., Zhao L., Liu M. et al. Oral intake of hydrogen-rich water ameliorated chlorpyrifos-induced neurotoxicity in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2014; 280 (1): 169–176. DOI: 10.1016/ j.taap.2014.06.011.
12. Chen X., Liu Q., Wang D. et al. Protective effects of hydrogen-rich saline on rats with smoke inhalation injury. *Oxid. Med. Cell. Longevity*. 2015; 2015: 106836. DOI: 10.1155/2015/106836.
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: *https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf* [Accessed: January 25, 2024].
14. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385 (9963): 117–171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
15. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J*. 2006; 27 (2): 397–412. DOI: 10.1183/09031936.06.00025805.
16. Mathers C.D., Loncar D. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060, online information available here. *PLoS Med*. 2006; 3 (11): e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.
17. Adeloye D., Chua S., Lee C. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health*. 2015; 5 (2): 020415. DOI: 10.7189/jogh.05.020415.
18. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. COPD collaborative research group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011; 139 (4): 752–763. DOI: 10.1378/chest.10-1253.
19. Berganza C.J., Zhang J.H. The role of helium gas in medicine. *Med. Gas Res*. 2013; 3 (1): 18. DOI: 10.1186/2045-9912-3-18.
20. Liu S., Liu K., Sun Q. et al. Hydrogen therapy may be a novel and effective treatment for COPD. *Front. Pharmacol*. 2011; 2: 19. DOI: 10.3389/fphar.2011.00019.
21. Ohta S. Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: initiation, development and potential of hydrogen medicine. *Pharmacol. Ther*. 2014; 144 (1): 1–11. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.04.006.
22. Steinhubl S.R. Why have antioxidants failed in clinical trials? *Am. J. Cardiol*. 2008; 101 (10A): 14–19D. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.003.
23. Fischer B.M., Voynow J.A., Ghio A.J. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2015; 10: 261–276. DOI: 10.2147/COPD.S42414.
24. Schaberg T., Klein U., Rau M. et al. Subpopulations of alveolar macrophages in smokers and nonsmokers: relation to the expression of CD11/CD18 molecules and superoxide anion production. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995; 151 (5): 1551–1558. DOI: 10.1164/ajrccm.151.5.7735614.
25. Dekhuijzen P.N., Aben K.K., Dekker I. et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1996; 154 (3, Pt 1): 813–816. DOI: 10.1164/ajrccm.154.3.8810624.
26. Maziak W., Loukides S., Culpitt S. et al. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 157 (3, Pt 1): 998–1002. DOI: 10.1164/ajrccm.157.3.97-05009.
27. Praticò D., Basili S., Vieri M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increase in urinary levels of isoprostane F2a-III, an index of oxidant stress. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 158 (6): 1709–1714. DOI: 10.1164/ajrccm.158.6.9709066.
28. Montuschi P., Collins J.V., Ciabattoni G. et al. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 158 (6): 1709–1714. DOI: 10.1164/ajrccm.158.6.9709066.
29. Kanazawa H., Shoji S., Yoshikawa T. et al. Increased production of endogenous nitric oxide in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Exp. Allergy*. 1998; 28 (10): 1244–1250. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1998.00342.x.
30. Kishimoto Y., Kato T., Ito M. et al. Hydrogen ameliorates pulmonary hypertension in rats by anti-inflammatory and antioxidant effects. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2015; 150 (3): 645–654. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.05.052.
31. Lu W., Li D., Hu J. et al. Hydrogen gas inhalation protects against cigarette smoke-induced COPD development in mice. *J. Thorac. Dis*. 2018; 10 (6): 3232–3243. DOI: 10.21037/jtd.2018.05.93.
32. Barnes P.J. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Drug Discovery*. 2013; 12 (7): 543–559. DOI: 10.1038/nrd4025.
33. Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Emerging anti-inflammatory strategies for COPD. *Eur. Respir J*. 2012; 40 (3): 724–741. DOI: 10.1183/09031936.00213711.
34. Paredi P., Kharitonov S.A., Leak D. et al. Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000; 162 (2, Pt 1): 369–373. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9909025.
35. Li Y., Wang Z., Lian N. et al. Molecular hydrogen: a promising adjunctive strategy for the treatment of the COVID-19. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 671215. DOI: 10.3389/fmed.2021.671215.
36. Zheng Z.G., Sun W.Z., Hu J.Y. et al. Hydrogen/oxygen therapy for the treatment of an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *Respir. Res*. 2021; 22 (1): 149. DOI: 10.1186/s12931-021-01740-w.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

37. Шогенова Л.В., Туе Т.Ч., Крюкова Н.О. и др. Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20 (6): 2986. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2986.
38. Koyama Y., Taura K., Hatano E. et al. Effects of oral intake of hydrogen water on liver fibrogenesis in mice. *Hepatol. Res*. 2014; 44 (6): 663–677. DOI: 10.1111/гепр.12165.
39. Zhang Y., Sun Q., He B. et al. Anti-inflammatory effect of hydrogen-rich saline in a rat model of regional myocardial ischemia and reperfusion. *Int. J. Cardiol*. 2011; 48 (1): 91–95. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.08.058.

Поступила: 11.01.24
Принята к печати: 24.04.24

References

1. Hirano S.I., Ichikawa Y., Kurokawa R. et al. A “philosophical molecule,” hydrogen may overcome senescence and intractable diseases. *Med. Gas Res*. 2020; 10 (1): 47–49. DOI: 10.4103/2045-9912.279983.
2. Ichihara M., Sobue S., Ito M. et al. Beneficial biological effects and the underlying mechanisms of molecular hydrogen–comprehensive review of 321 original articles. *Med. Gas Res*. 2015; 5: 12. DOI: 10.1186/s13618-015-0035-1.
3. Artamonov M.Yu., Martusevich A.K., Pyatakovich F.A. et al. Molecular hydrogen: from molecular effects to stem cells management and tissue regeneration. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12 (3): 636. DOI: 10.3390/antiox12030636.
4. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat. Med*. 2007; 13 (6): 688–694. DOI: 10.1038/nm1577.
5. Cui J., Chen X., Zhai X. et al. Inhalation of water electrolysis-derived hydrogen ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats – a possible new hydrogen resource for clinical use. *Neuroscience*. 2016; 335: 232–241. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.08.021.
6. Zhang Y., Xu J., Yang H. Hydrogen: an endogenous regulator of liver homeostasis. *Front. Pharmacol*. 2020; 11: 877. DOI: 10.3389/fphar.2020.00877.
7. Danilova D.A., Brichkin Y.D., Medvedev A.P. et al. [The use of molecular hydrogen in cardiac surgery under conditions of artificial circulation]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2021; 13 (1): 71–77. DOI: 10.17691/stm2021.13.1.09 (in Russian).
8. Kawamura T., Huang C.S., Tochigi N. et al. Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of lung transplant-induced ischemia/reperfusion injury in rats. *Ransplantation*. 2010; 90 (12): 1344–1351. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181fe1357.
9. Russell G., Rehman M., LeBaron T.W. et al. An overview of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection and the importance of molecular hydrogen as an adjunctive therapy. *Reactive Oxygen Species*. 2020; 10 (28): 150–165. Available at: *https://www.rosj.org/index.php/ros/article/view/271*
10. Liu Z., Geng W., Jiang C. et al. Hydrogen-rich saline inhibits tobacco smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease by alleviating airway inflammation and mucus hypersecretion in rats. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2017; 242 (15): 1534–1541. DOI: 10.1177/1535370217725249.
11. Wang T., Zhao L., Liu M. et al. Oral intake of hydrogen-rich water ameliorated chlorpyrifos-induced neurotoxicity in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2014; 280 (1): 169–176. DOI: 10.1016/ j. taap.2014.06.011.
12. Chen X., Liu Q., Wang D. et al. Protective effects of hydrogen-rich saline on rats with smoke inhalation injury. *Oxid. Med. Cell. Longevity*. 2015; 2015: 106836. DOI: 10.1155/2015/106836.
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: *https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf* [Accessed: January 25, 2024].
14. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385 (9963): 117–171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
15. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J*. 2006; 27 (2): 397–412. DOI: 10.1183/09031936.06.00025805.
16. Mathers C.D., Loncar D. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060, online information available here. *PLoS Med*. 2006; 3 (11): e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.
17. Adeloye D., Chua S., Lee C. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health*. 2015; 5 (2): 020415. DOI: 10.7189/jogh.05.020415.
18. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. COPD collaborative research group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011; 139 (4): 752–763. DOI: 10.1378/chest.10-1253.
19. Berganza C.J., Zhang J.H. The role of helium gas in medicine. *Med. Gas Res*. 2013; 3 (1): 18. DOI: 10.1186/2045-9912-3-18.
20. Liu S., Liu K., Sun Q. et al. Hydrogen therapy may be a novel and effective treatment for COPD. *Front. Pharmacol*. 2011; 2: 19. DOI: 10.3389/fphar.2011.00019.
21. Ohta S. Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: initiation, development and potential of hydrogen medicine. *Pharmacol. Ther*. 2014; 144 (1): 1–11. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.04.006.
22. Steinhubl S.R. Why have antioxidants failed in clinical trials? *Am. J. Cardiol*. 2008; 101 (10A): 14–19D. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.003.
23. Fischer B.M., Voynow J.A., Ghio A.J. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2015; 10: 261–276. DOI: 10.2147/COPD.S42414.
24. Schaberg T., Klein U., Rau M. et al. Subpopulations of alveolar macrophages in smokers and nonsmokers: relation to the expression of CD11/CD18 molecules and superoxide anion production. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995; 151 (5): 1551–1558. DOI: 10.1164/ajrccm.151.5.7735614.
25. Dekhuijzen P.N., Aben K.K., Dekker I. et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1996; 154 (3, Pt 1): 813–816. DOI: 10.1164/ajrccm.154.3.8810624.
26. Maziak W., Loukides S., Culpitt S. et al. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 157 (3, Pt 1): 998–1002. DOI: 10.1164/ajrccm.157.3.97-05009.
27. Praticò D., Basili S., Vieri M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increase in urinary levels of isoprostane F2a-III, an index of oxidant stress. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 158 (6): 1709–1714. DOI: 10.1164/ajrccm.158.6.9709066.
28. Montuschi P., Collins J.V., Ciabattoni G. et al. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 158 (6): 1709–1714. DOI: 10.1164/ajrccm.158.6.9709066.
29. Kanazawa H., Shoji S., Yoshikawa T. et al. Increased production of endogenous nitric oxide in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Exp. Allergy*. 1998; 28 (10): 1244–1250. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1998.00342.x.
30. Kishimoto Y., Kato T., Ito M. et al. Hydrogen ameliorates pulmonary hypertension in rats by anti-inflammatory and antioxidant effects. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2015; 150 (3): 645–654. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.05.052.
31. Lu W., Li D., Hu J. et al. Hydrogen gas inhalation protects against cigarette smoke-induced COPD development in mice. *J. Thorac. Dis*. 2018; 10 (6): 3232–3243. DOI: 10.21037/jtd.2018.05.93.
32. Barnes P.J. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Drug Discovery*. 2013; 12 (7): 543–559. DOI: 10.1038/nrd4025.
33. Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Emerging anti-inflammatory strategies for COPD. *Eur. Respir J*. 2012; 40 (3): 724–741. DOI: 10.1183/09031936.00213711.
34. Paredi P., Kharitonov S.A., Leak D. et al. Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000; 162 (2, Pt 1): 369–373. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9909025.
35. Li Y., Wang Z., Lian N. et al. Molecular hydrogen: a promising adjunctive strategy for the treatment of the COVID-19. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 671215. DOI: 10.3389/fmed.2021.671215.

36. Zheng Z.G., Sun W.Z., Hu J.Y. et al. Hydrogen/oxygen therapy for the treatment of an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 149. DOI: 10.1186/s12931-021-01740-w.
37. Shogenova L.V., Truong T.T., Kryukova N.O. et al. [Inhalation hydrogen in the rehabilitation program of medical workers who underwent COVID-19]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (6): 24–32. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2986 (in Russian).
38. Koyama Y., Taura K., Hatano E. et al. Effects of oral intake of hydrogen water on liver fibrogenesis in mice. *Hepatol. Res*. 2014; 44 (6): 663–677. DOI: 10.1111/гепр.12165.
39. Zhang Y., Sun Q., He B. et al. Anti-inflammatory effect of hydrogen-rich saline in a rat model of regional myocardial ischemia and reperfusion. *Int. J. Cardiol*. 2011; 48 (1): 91–95. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.08.058.

Received: January 11, 2024
Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Шогенова Людмила Владимировна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: Luda_Shog@list.ru (SPIN-код: 6210-7482; ORCID: *https://orcid.org/00000001 9285 9303*)
Lyudmila V. Shogenova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: Luda_Shog@list.ru (SPIN: 6210-7482; ORCID: *https://orcid.org/00000001 9285 9303*)

Гуфранов Хайдар Фаисович – аспирант кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; тел.: (495) 989-23-38; e-mail: haidar@formed.ru (ORCID: *https://orcid.org/ 0000-0001-5618-5671*)
Khaidar F. Gufranov, Postgraduate Student, Department of Pharmacology, Faculty of Fundamental Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (495) 989-23-38; e-mail: haidar@formed.ru (ORCID: *https://orcid.org/ 0000-0001-5618-5671*)

Участие авторов

Шогенова Л.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка материала, написание и редактирование текста
Гуфранов Х.Ф. – концепция и дизайн исследования
Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Shogenova L.V. – concept and design of the study, collection and statistical processing of material, writing and editing the text
Gufranov Kh.F. – study concept and design
Both authors made significant contributions to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/