

# Применение фолиевой кислоты для коррекции нарушений фолатного метаболизма при респираторных заболеваниях (систематический обзор)

И.Я. Цеймах<sup>1</sup>, Д.Е. Богачев<sup>1</sup>, И.С. Шемякина<sup>1</sup>, Ю.В. Кореновский<sup>2</sup>,  
Т.Д. Мальченко<sup>1</sup>, М.Е. Цеймах<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

<sup>2</sup>Городская поликлиника № 14, Барнаул

## The use of folic acid for the correction of folate metabolism disorders in respiratory diseases (systematic review)

I. Tseymakh<sup>1</sup>, D. Bogachev<sup>1</sup>, I. Shemyakina<sup>1</sup>, Yu. Korenovsky<sup>2</sup>,  
T. Malchenko<sup>1</sup>, M. Tseymakh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul

<sup>2</sup>City Outpatient Clinic N 14, Barnaul

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

**Обоснование исследования.** Фолаты являются необходимыми субстратами для метилирования белков и нуклеотидов, поддержания антиоксидантного потенциала и образования биологического регулятора сероводорода. Ключевым показателем нарушения фолатного метаболизма является уровень гомоцистеина крови. **Материалы и методы.** Проведен систематический обзор исследований, посвященных роли гомоцистеина как предиктора неблагоприятных исходов и оценке эффективности применения фолиевой кислоты в качестве гомоцистеин-снижающей терапии при респираторных заболеваниях. **Результаты.** Из 1935 публикаций в электронных библиографических базах данных научного цитирования PubMed Central, WHO COVID-19 Research Database, Российского индекса научного цитирования отобраны материалы 8 исследований больных с COVID-19, 4 исследований

пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и одного исследования пациентов с госпитальной пневмонией. В исследованиях показано значение возрастания уровня гомоцистеина как предиктора госпитализации в отделение интенсивной терапии и смерти взрослых пациентов с COVID-19, ассоциация с заболеванием COVID-19 у детей. Повышение уровня гомоцистеина в крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ассоциировалось с более тяжелым течением заболевания по данным спирометрии и при комплексной оценке групп риска неблагоприятных исходов. Применение фолиевой кислоты у взрослых пациентов с COVID-19 ассоциировалось с уменьшением продолжительности симптомов заболевания и периода элиминации коронавируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей пациентов. Применение добавки фолиевой кислоты у пациентов с черепно-мозговой травмой сопровождалось

снижением риска госпитальной пневмонии, уменьшением периода пребывания в отделении интенсивной терапии. **Заключение.** Данные систематического анализа свидетельствуют о полезных эффектах применения фолиевой кислоты у больных с поражениями легких вирусной и бактериальной этиологии. Несмотря на убедительные данные о влиянии на прогноз хронической обструктивной болезни легких повышения уровня гомоцистеина крови, в систематическом обзоре не получено подтверждения клинической эффективности применения фолиевой кислоты в качестве гомоцистеин-снижающей терапии.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, фолиевая кислота, COVID-19, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония

### Summary

**Rationale for the study.** Folates are necessary substrates for the methylation of proteins and nucleotides, maintaining antioxidant potential and the formation of a biological regulator of hydrogen sulfide. A key indicator of impaired folate metabolism is hyperhomocysteinemia.

**Materials and methods.** A systematic review of studies on the role of homocysteine as a predictor of adverse outcomes and assessing the effectiveness of folic acid as a homocysteine-lowering therapy for respiratory diseases was conducted. **Results.** Materials from 1,935 publications in electronic bibliographic databases of scientific citations PubMed Central, WHO COVID-19 Research Database,

Russian Science Citation Index 8 studies of patients with COVID-19, 4 studies of patients with chronic obstructive pulmonary disease, and 1 study of patients with hospital-acquired pneumonia were selected. Studies have shown the importance of increasing homocysteine levels as a predictor of intensive care unit admission and death in adult patients with COVID-19, and an association with COVID-19 disease in children. Increased levels of homocysteine in the blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease were associated with a more severe course of the disease according to spirometry and in a comprehensive assessment of groups at risk of adverse outcomes. The use of folic acid in adult patients with COVID-19 was associated with a decrease in the duration of symptoms of the disease and the period of elimination of SARS-CoV-2 coronavirus from the respiratory tract of patients. The use of folic acid supplements in patients with traumatic brain injury was associated with a reduced risk of hospital-acquired pneumonia and a decrease in the length of stay in the intensive care unit. **Conclusion.** Data from a systematic analysis generally indicates the beneficial effects of folic acid use in patients with lung lesions of viral and bacterial etiology. Despite convincing data on the impact of increased blood homocysteine levels on the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease, a systematic review did not confirm the clinical effectiveness of the use of folic acid as homocysteine-lowering therapy.

**Keywords:** homocysteine, folic acid, COVID-19, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia

### Обоснование

Термином «фолаты» обозначается группа метаболитически активных веществ, включающих фолиевую кислоту и ее производные — дигидро-, тетрагидро-, метил-, формил-соединения. Фолаты являются кофакторами важнейшего биохимического цикла одноуглеродного метаболизма, в котором метильные группы передаются от молекул-доноров. Одноуглеродный путь метаболизма играет ключевую роль в метилировании нуклеиновых кислот, гистонов, нейротрансмиттеров, фосфолипидов, белков, липопротеинов низкой плотности, а также реметилировании и восстановлении гомоцистеина [1]. При нарушении реметилирования метионина метаболизм гомоцистеина перенаправляется на путь транссульфирования, связанный с образованием одного из важнейших физиологических антиоксидантов глутатиона, а также сероводорода (H<sub>2</sub>S) — газотрансмиттера с выраженными сосудорасширяющими и антиоксидантными эффектами [2–4]. Реакции транссульфирования происходят в основ-

ном в печени и почках, они отсутствуют в эндотелии сосудов, клетках крови и тканях легкого, в которых нарушения процессов метилирования являются основными причинами увеличения содержания гомоцистеина. Важнейшими катализаторами процессов метилирования в цикле одноуглеродного метаболизма являются ферменты метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), метионинсинтаза (MTR), метионинсинтазы редуктаза (MTRR), а коферментами — витамины B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>.

Заслуживает отдельного внимания роль фолатного метаболизма при инфекционных заболеваниях, связанная не только с влиянием на иммунный ответ и воспаление, но и участием фолатов, гомоцистеина и его метаболитов в биологическом цикле инфекционных возбудителей [5, 6]. Установлено, что одноуглеродный метаболизм влияет на репликацию РНК вируса SARS-CoV-2, так как используется этим и другими коронавирусами для экпирования РНК, играющего ключевую роль в репликации вируса, позволяющего ему избегать иммунной системы, поддерживать стабильность РНК и инициировать трансляцию. В эксперименталь-

ных исследованиях было показано, что ингибиторы донора метильных групп — S-аденозилметионина или генетическое удаление основных ферментов цикла резко ограничивают репликацию SARS-CoV-2. Гипергомоцистеинемия связана с увеличением образования сероводорода в реакциях транссульфирования при участии фермента CBS. В экспериментальных исследованиях установлено, что микобактерия туберкулеза использует полученный от организма хозяина сероводород для стимулирования дыхания и роста бактериальной клетки, прогрессирования заболевания [7]. В последние годы получено подтверждение важной роли микробиома тонкого кишечника в продукции эндогенных фолатов, составляющих до половины от выполняемой потребности в этих соединениях [1].

Гомоцистеин был открыт L. Butz и V. du Vigneaud в 1932 г., представляет собой серосодержащую не-протеиногенную аминокислоту, образующуюся при метаболизме незаменимой аминокислоты метионина в цикле одноуглеродного метаболизма. Гомоцистеин является высокотоксичным соединением, повышение концентрации в крови которого ассоциируется с дисфункцией и повреждением эндотелия сосудов вследствие снижения активности эндотелиальной синтазы оксида азота и дисрегуляции сигнальных путей выработки другого эндотелиального газотрансмиттера — сероводорода; опосредованной гомоцистеином потери важных эндотелиальных антиоксидантных систем и увеличения внутриклеточной концентрации активных форм кислорода (АФК), приводящая к окислительному стрессу, окисления липопротеинов низкой плотности [8, 9]. Клеточное гипометилирование, маркером которого является гипергомоцистеинемия, также вносит вклад в молекулярную основу гомоцистеин-индуцированной сосудистой токсичности. Недавние наблюдательные исследования показывают, что уровень гомоцистеина в сыворотке находится в прямой корреляции с ростом воспалительных и иммунных показателей у здоровых людей, у пациентов с атеросклерозом сосудов, с некоторыми неврологическими заболеваниями (инсульт, болезнь Альцгеймера) [9, 10].

Фолаты являются субстратами, необходимыми для удаления гомоцистеина путем трансметилирования. Недостаточность фолатов считается одним из самых распространенных дефицитов витаминов в мире, риск которого вместе с сопутствующими метаболическими нарушениями возрастает в пожилом возрасте, при быстро возрастающей потребности в фолатах, при некоторых заболеваниях, обусловленных нарушением метаболизма липидов и окислительным стрессом, при лечении препаратами с антагонистическими фолатам механизмами действия (метотрексат, триметоприм и др.) [1]. Открытие фолиевой кислоты доктором L. Wills (1930) и разработка цикла промышленного синтеза это-

го соединения (1945) — важные этапы внедрения новых подходов в коррекции нарушений фолатного и одноуглеродного метаболизма, маркером которых является повышение сывороточного содержания гомоцистеина.

В доступной нам литературе мы встретили крайне ограниченное количество систематизированных обзоров и метаанализов, посвященных оценке роли фолатного метаболизма и его коррекции при респираторных заболеваниях.

## Цель и задачи исследования

Систематический обзор направлен на оценку эффективности и безопасности применения фолиевой кислоты при респираторных заболеваниях, обоснование целесообразности включения фолиевой кислоты в микронутриентную поддержку этой категории пациентов. С учетом роли фолатов и кофакторов фолатного метаболизма, витаминов В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub> в образовании и трансформации гомоцистеина было высказано предположение, что применение фолиевой кислоты у пациентов с респираторными заболеваниями может вызывать снижение сывороточного уровня гомоцистеина и улучшать клинические исходы болезней. Для реализации поставленной при подготовке систематического обзора цели необходимо было решить следующие задачи: 1) оценить роль гомоцистеина как диагностического маркера и предиктора исходов респираторных заболеваний; 2) оценить эффекты применения фолиевой кислоты в различных комбинациях с витаминами — кофакторами, включая влияние на содержание в крови гомоцистеина и клинические исходы, а также нежелательные реакции при заболеваниях органов дыхания.

## Материалы и методы исследования

Систематический обзор проведен в соответствии с рекомендациями «Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses» (PRISMA) [11]. Для включения в систематический обзор рассматривались публикации на русском и английском языках в базах PubMed Central (интернет-адрес: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>), WHO COVID-19 Research Database (интернет-адрес: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>) библиографической базе данных научного цитирования РИНЦ (интернет-ресурс e-library.ru). Поиск статей в этих базах проводился с использованием ключевых слов — фолиевая кислота, гомоцистеин, COVID-19, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, пневмония, легочная гипертензия. В базе PubMed Central для поиска использовалась комбинация слов «фолиевая кислота, гомоцистеин, COVID-19 (или другое респираторное заболевание)»,

в базе библиотеки ВОЗ по COVID-19 (WHO COVID-19 Research Database) — комбинация слов «фолиевая кислота, гомоцистеин», в базе РИНЦ отбор публикаций производился отдельно по ключевым словам «фолиевая кислота», далее — по ключевому слову «гомоцистеин». Стратегия поиска включала выявление полнотекстовых статей, представляющих материалы и результаты клинических исследований. Заголовки, аннотации и полные тексты потенциально подходящих статей были проверены двумя исследователями независимо друг от друга. Разногласия разрешались третьим исследователем.

На этапе идентификации было отобрано 1935 полнотекстовых статей, опубликованных в период с 01.08.2013 по 01.08.2023 (рис. 1). На этапе скрининга были исключены 1920 публикаций: удалены систематизированные обзоры, метаанализы, дублирующие статьи, экспериментальные исследования на животных, тезисы, письма в редакцию, комментарии к статьям, клинические наблюдения и серии клинических случаев. В результате многоэтапного отбора были включены 28 научных публикаций.

Приемлемыми считались опубликованные исследования, соответствующие следующим критериям включения:

- 1) в исследовании оценивается влияние содержания гомоцистеина в крови на клинические ис-

ходы респираторного заболевания или группы респираторных заболеваний, включая поражения легких при системных заболеваниях с множественным поражением органов;

- 2) в исследовании оценивается связь потребления фолиевой кислоты в низких и высоких дозах с любым исходом респираторного заболевания.

На этапе оценки критериев приемлемости были исключены 14 статей, в том числе 11 публикаций — в связи с недостающими данными (не контролировалось содержание гомоцистеина или не было сопоставления с клиническими данными); одна публикация — в связи с отсутствием в группе вмешательства применения фолиевой кислоты; две публикации, посвященные наблюдательным исследованиям эффективности и безопасности применения фолиевой кислоты у детей, — в связи с отсутствием в исследованиях определения уровня гомоцистеина в крови и сопоставления его с клиническими исходами.

Таким образом, анализу в систематическом обзоре было подвергнуто 14 научных публикаций. После объединения публикаций, отражавших результаты одного и того же исследования, включено 13 клинических исследований, в том числе 8 исследований по коронавирусной болезни (COVID-19), 4 исследования по ХОБЛ, одно исследование по госпитальной пневмонии. При оценке методологического качества

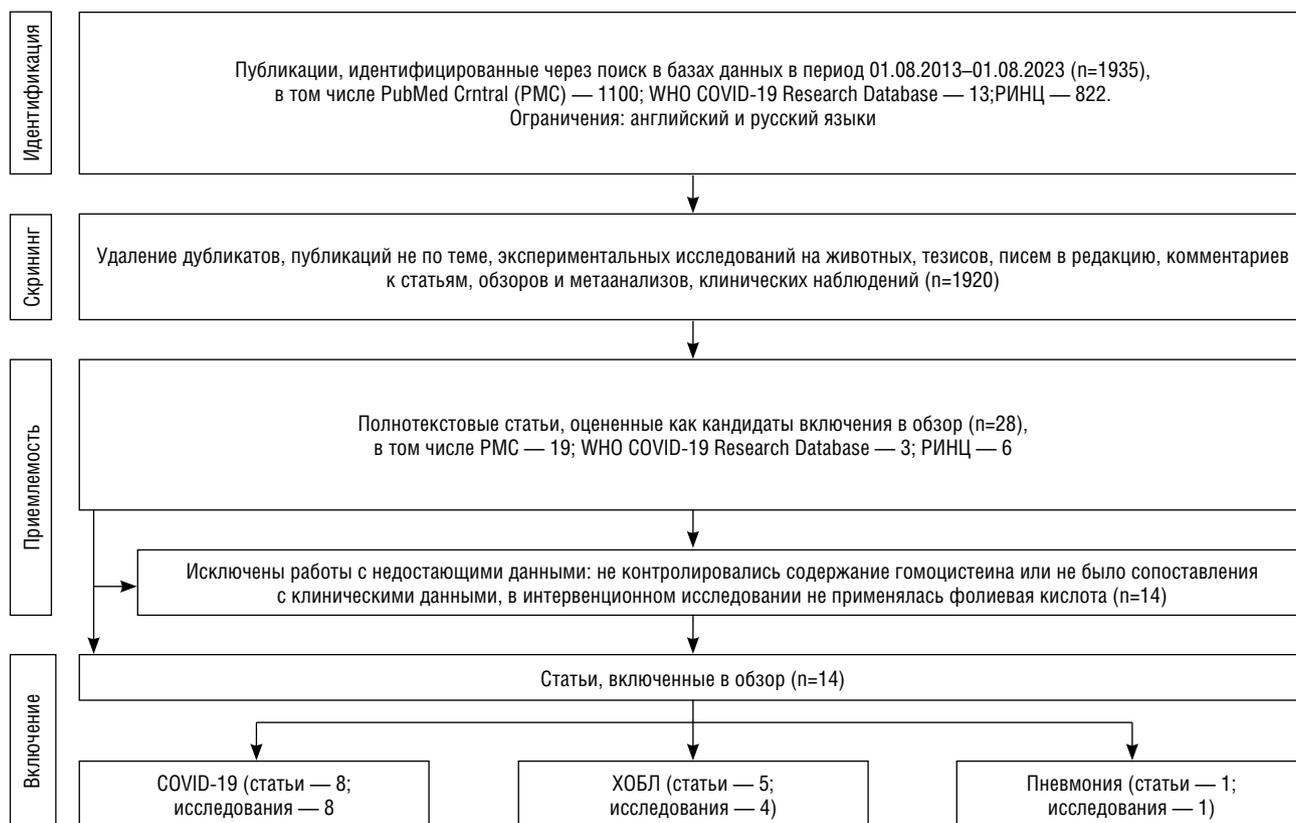


Рис. 1. Блок-схема, отражающая работу с источниками данных для систематического обзора в соответствии с рекомендациями PRISMA [11]

исследований проводились анализ соответствия дизайна задачам исследования, оценка корректности статистического анализа и его соответствия дизайну исследования, оценка риска систематических ошибок в исследовании.

Для анализа риска систематических ошибок в наблюдательных исследованиях для оценки диагностического и прогностического значения сывороточного гомоцистеина использовался вопросник QUADAS [12]. Оценка риска систематических ошибок (смещения результатов) в рандомизированных исследованиях проводилась с использованием адаптированной и валидизированной русской версии вопросника Кокрановского сотрудничества [13]. Анализ риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях и ретроспективных исследованиях «случай-контроль» осуществлялся с применением соответствующих вопросников Ньюкасл-Оттава [14].

## Результаты исследования

Исследования, удовлетворявшие критериям отбора, в соответствии с задачами систематического обзора были разделены на две категории: 1) наблюдательные исследования для оценки диагностического и прогностического значения уровня сывороточного гомоцистеина; 2) исследования для оценки эффективности и безопасности применения фолиевой кислоты у пациентов с респираторными заболеваниями. Четыре наблюдательных исследования имели дизайн одномоментного поперечного, три — проспективного, одно — ретроспективного исследования. Исследования для оценки эффективности и безопасности лечебного вмешательства включали одно открытое рандомизированное, три открытых нерандомизированных, одно исследование было ретроспективным с использованием метода «случай-контроль». Контингенты участников исследований включали взрослых и детей обоих полов с установленным в лечебном учреждении, на основании завершеного клинического и лабораторно-инструментального обследования, диагнозом респираторного заболевания. Оцениваемым вмешательством в интервенционных исследованиях было дополнительное к стандартной терапии применение фолиевой кислоты orally в различных дозировках и режимах приема по сравнению со стандартной терапией респираторного заболевания. Выбор исходов для оценки эффективности дополнительного терапевтического вмешательства был обусловлен общепринятыми клинико-лабораторными и функциональными критериями тяжести и неблагоприятного прогноза COVID-19, ХОБЛ, пневмонии. В исследованиях проводился поиск данных для оценки безопасности дополнительного

применения фолиевой кислоты как самостоятельно, так и в сочетании с другими микронутриентами.

При оценке методологического качества исследований прогностического значения гомоцистеина у больных с респираторными заболеваниями пять исследований характеризовались низким риском систематической ошибки, три исследования — умеренным риском систематической ошибки (рис. 2). Все исследования характеризовались адекватными методами статистической обработки результатов исследований в соответствии с задачами и дизайном их выполнения.

В исследовании I.K. Sari и соавт. (2023) анализировались исходы COVID-19 у госпитализированных взрослых пациентов без коморбидных состояний и заболеваний, связанных с дополнительным риском тромботических и тромбоэмболических осложнений (табл. 1). Установлено, что превышение порогового значения гомоцистеина  $>5,85$  мкмоль/л позволяло прогнозировать госпитализацию в отделение интенсивной терапии (ОИТ) с чувствительностью 66% и специфичностью 67%. Увеличение уровня сывороточного гомоцистеина на 1 мкмоль/л в исследовании было связано с увеличением риска смерти приблизительно в 2 раза (ОШ 1,753; 95% ДИ 1,292–2,378;  $p=0,0001$ ) [15].

В исследовании A.H. Shawkat и соавт. (2023) показано влияние сахарного диабета и ожирения на уровень сывороточного гомоцистеина у больных с инфекционным заболеванием COVID-19, который был наиболее высоким в группе больных с коморбидными диабетом и ожирением (КДО), но также оставался повышенным в группах пациентов с COVID-19 в сочетании с диабетом (КД), COVID-19 в сочетании с ожирением (КО) [16]. В исследовании показана роль сывороточного гомоцистеина как предиктора госпитализации в ОИТ больных COVID-19 с коморбидным сахарным диабетом и ожирением.

A. D'Alessandro и соавт. (2023) дали оценку уровня общего гомоцистеина во взаимосвязи с показателями метаболизма фолатов и синтеза глутатиона у госпитализированных взрослых пациентов и детей с COVID-19 [17]. Авторами отмечен более высокий уровень сывороточного гомоцистеина у невыживших взрослых пациентов по сравнению с выжившими, а также повышение этого показателя у всех групп больных по сравнению с контрольными значениями. Уровни глутатиона (Me; IQR (мкмоль/л)) были снижены у невыживших пациентов (6; 2 против 16; 7 референсных значений;  $p < 0,001$ ) и у выживших больных (7; 2 против 16; 7 референсных значений;  $p < 0,001$ ); в группе больных с летальными исходами по сравнению с выжившими взрослыми пациентами содержание глутатиона в крови было ниже ( $p < 0,05$ ). В группе детей также отмечено снижение глутатиона (7; 3 против 12; 6 референсных значений;  $p < 0,001$ ).

	D'Alessandro A. et al. (2023)	Fouda E.M. et al. (2022)	Kalan Sart I. et al. (2023)	Al-Alwan N.M. et al. (2021)	Haitham S.A. et al. (2023)	Wei B. et al. (2020)	Кузьмичев Б.Ю. и др. (2020)	Цеймах И.Я. и др. (2020)
<b>Критерий риска систематической ошибки (оценка в баллах)</b>	1	1	1	1	1	1	1	1
Был ли выборка пациентов репрезентативной по отношению к целевой популяции?	1	1	1	1	1	1	1	1
Достаточно ли хорошо референсный тест классифицирует целевые состояния?	0	1	1	0	1	1	1	1
Были ли промежутки времени между выполнением референсного и изучаемого тестов достаточно коротким, чтобы быть уверенным, что изучаемое состояние не изменилось за это время?	1	1	1	0	1	1	1	1
Выполнена ли верификация референсным тестом для всей выборки или ее случайной части?	1	1	1	1	1	1	1	1
Обследованы ли пациенты одним и тем же референсным тестом независимо от результатов изучаемого теста?	1	1	0	1	1	1	1	1
Применялся ли референсный тест независимо от исследуемого (исследуемый тест не являлся компонентом референсного)?	0	0	0	0	1	1	1	1
Были ли результаты референсного теста интерпретированы без информации о результате исследуемого теста?	0	0	0	0	1	1	1	1
Были ли результаты исследуемого теста интерпретированы без знания результатов референсного теста?	1	1	0	1	1	1	1	1
Была ли при интерпретации результатов исследуемого и референсного тестов доступна клиническая информация, которая должна быть доступна при практическом применении теста?	1	1	1	1	1	1	1	1
Указано ли число неинтерпретируемых/промежуточных результатов теста?	0	1	0	0	0	0	0	0
Объяснены ли выбывания (случаи, когда не применен один из тестов) из исследования?	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Общая оценка методологического качества</b>	?	+	?	?	+	+	+	+
+	— высокое методологическое качество, при сумме баллов 8–11							
?	— удовлетворительное методологическое качество, при сумме баллов 4–7							
1	— низкое методологическое качество, при сумме баллов 0–3							

**Рис. 2.** Оценка риска систематических ошибок в наблюдательных исследованиях для определения диагностического и прогностического значения гомоцистеинемии при респираторных заболеваниях (по вопросу QUADAS) [12]

Таблица 1

## Наблюдательные исследования для определения прогностического значения гомоцистеина при респираторных заболеваниях

Исследование	Дизайн исследования	Характеристика когорт участников исследования	Основной результат
<i>Коронавирусная инфекционная болезнь (COVID-19)</i>			
1. I.K. Sari и соавт. (2023) [15]	Одноцентровое когортное проспективное	Основная группа — госпитализированные взрослые пациенты с COVID-19 (n=162)	Значение площади под ROC кривой для гомоцистеина при прогнозировании госпитализации в отделение интенсивной терапии: AUC=0,729 (0,638–0,819)
2. A.H. Shawkat и соавт. (2023) [16]	Одноцентровое когортное проспективное	Основная группа — взрослые больные COVID-19 в сочетании с сахарным диабетом и/или ожирением (n=200); контрольная группа — здоровые люди (n=50)	Значение площади под ROC кривой для гомоцистеина при прогнозировании госпитализации в отделение интенсивной терапии: AUC=0,854
3. A. D'Alessandro и соавт. (2023) [17]	Поперечное одномоментное	Основные группы — больные COVID-19 взрослые (n=128) и дети (n=35; летальных исходов — 0). Контроль: принятые референсные значения для взрослых и детей	У взрослых больных COVID-19 уровень гомоцистеина (Me (IQR)) в группе с летальными исходами был выше, чем у взрослых выживших пациентов, соответственно 15 (9) мкмоль/л против 12 (11) мкмоль/л (p < 0,05)
4. E.M. Fouda и соавт. (2022) [18]	Поперечное одномоментное	Основная группа — больные COVID-19 дети (n=40). Контрольная группа — здоровые дети (n=40)	Уровень гомоцистеина (Me (IQR)) в группе больных детей был выше по сравнению с контрольной группой — 27,5 (23,00–31,75) мкмоль/л против 1,8 (1,6–1,875) мкмоль/л (p < 0,001)
5. N.M. Al-Alwan и соавт. (2021) [19]	Поперечное одномоментное	1-я основная группа — взрослые больные COVID-19 тяжелой степени тяжести (n=50). 2-я основная группа — взрослые больные COVID-19 нетяжелой степени тяжести (n=38). Контрольная группа — взрослые люди, перенесшие COVID-19 (n=88)	Уровень сывороточного гомоцистеина был ниже в группе с тяжелым течением COVID-19 (Me (IQR)) — 2,61 (2,19–3,22) нмоль/мл, чем в группе с нетяжелым течением инфекции — 6,65 (3,03–15,11) нмоль/мл (p < 0,001)
<i>Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)</i>			
6. B. Wei и соавт. (2020) [20]	Одноцентровое когортное проспективное	Основная группа — больные ХОБЛ (n=150). Контрольная группа — здоровые люди с нормальными легочными функциональными тестами (n=50)	Установлены различия в уровнях гомоцистеина (Me; IQR) между группами ХОБЛ по классификации GOLD (2015): в группе А — 11,49 (9,00; 13,44), в группе В — 13,14 (11,22; 15,23), в группе С — 14,59 (12,31; 15,96), для всех попарных сравнений p < 0,001. Показана отрицательная корреляция гомоцистеина и ОФВ <sub>1</sub> , л (r=–0,230), с ОФВ <sub>1</sub> , % (r=–0,256)
7. Б.Ю. Кузьмичев и соавт. (2020) [21, 22]	Одномоментное поперечное	Основная группа — больные с инфарктом миокарда (ИМ) и ХОБЛ (n=88). Группа сравнения — больные ИМ без ХОБЛ (n=50). Контрольная группа — здоровые люди (n=50)	Количество пациентов с гипергомоцистеинемией в когорте больных ИМ и ХОБЛ было статистически значимо выше, чем в группе больных ИМ без ХОБЛ, соответственно 72 из 88 человек (81,8%) и 15 из 50 человек (30,0%; p < 0,001). Наиболее высокий уровень гомоцистеина регистрировался в группе больных с ИМ и ХОБЛ при ОФВ <sub>1</sub> 30–49% — 48,7 (34,2; 51,9) мкмоль/л
8. И.Я. Цеймах и др. (2020) [23]	Одномоментное поперечное	Основная группа — больные ХОБЛ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна, разделенные на подгруппы в зависимости от планируемой CPAP-терапии в комплексном лечении (n=26), применении стандартной терапии (n=39). Контрольная группа — здоровые некурящие люди (n=23)	В основной группе больных и группе сравнения исходные уровни сывороточного гомоцистеина (Me; Q1–Q3) были одинаково повышены по сравнению с контрольными 8,25 (6,75–9,55) мкмоль/л соответственно 10,85 (8,64–14,04) мкмоль/л (p=0,01) и 12,49 (9,49–15,32) мкмоль/л (p=0,39)

**Примечание:** CPAP – режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением (от англ. Continuous Positive Airway Pressure).

В исследовании E.M. Fouda и соавт. (2022) внимание исследователей было сфокусировано на роли гомоцистеинемии у детей с COVID-19 [18]. Уровень общего гомоцистеина был повышен у пациентов по

сравнению со здоровыми детьми, коррелировал с показателями ферритина (r=0,340; p=0,032), D-димеров (r=0,385; p=0,014), азота мочевины (r=0,391; p=0,013).

N.M. Al-Alwan и соавт. (2021) поставили задачу оценки уровня сывороточного гомоцистеина и показателей фолатного метаболизма в зависимости от степени тяжести COVID-19 у госпитализированных пациентов [19]. Уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови был ниже в группе больных с тяжелым течением COVID-19 (Me (IQR)) — 4,28 (3,22–4,86) нмоль/л, чем в группе пациентов с нетяжелым течением инфекции — 5,58 (4,69–7,68) нмоль/л;  $p < 0,001$ . Уровень витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови был ниже в группе с тяжелым течением COVID-19 (Me (IQR)) — 463,56 (445,26–480,97) пмоль/л, чем в группе с нетяжелым течением инфекции — 486,75 (466,66–576,72) пмоль/л;  $p = 0,0015$ . Эти результаты вошли в определенное противоречие с показателями сывороточного гомоцистеина, которые у больных с тяжелой степенью COVID-19 оказались сниженными, а при нетяжелом течении инфекционного заболевания находились в диапазоне соответствия значениям контрольной группы.

Роли гомоцистеина как предиктора возникновения, острого прогрессирования и исходов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) были посвящены три исследования. В исследовании В. Wei и соавт. (2020) были проанализированы данные о 150 пациентах без дополнительных факторов риска тромбозов и тромбоемболий в период стабильного течения и обострения ХОБЛ (табл. 1). Авторами показано не только диагностическое значение уровня сывороточного гомоцистеина, возрастающего в корреляционной связи со степенью снижения объема форсированного выдоха за первую секунду в маневре форсированного выдоха (ОФV<sub>1</sub>) и имеющего отличия в группах комбинированной оценки рисков ХОБЛ А, В, С (GOLD), но и ценность показателя уровня гомоцистеина как прогностического маркера прогрессирования заболевания [20].

Исследования Б.И. Кузьмичева и соавт. (2020), И.Я. Цеймах и соавт. (2021) были посвящены оценке влияния гомоцистеина на прогноз ХОБЛ у пациентов с коморбидными заболеваниями, соответственно с острым инфарктом миокарда и с синдромом обструктивного апноэ сна [21, 22]. Б.И. Кузьмичевым и соавт. показали ассоциацию гипергомоцистеинемии при остром инфаркте миокарда с течением ХОБЛ, более выраженную при фенотипе ХОБЛ с бронхитом. Необходимо отметить, что за верхнюю границу нормальных значений гомоцистеина в исследовании принимался уровень в сыворотке крови 10 мкмоль/л. И.Я. Цеймах и соавт. изучили значение уровня сывороточного гомоцистеина для транзиторной ночной гипоксемии как механизма прогрессирования воспаления у больные ХОБЛ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна, не нуждающихся в дли-

тельной кислородотерапии [23]. На модели множественной линейной регрессии показано комплексное влияние на уровень гомоцистеина маркеров воспаления С-реактивного белка, маркера инсулинорезистентности С-пептида и сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF (множественный коэффициент корреляции  $R = 0,986$ ; коэффициент детерминации  $R^2 = 0,973$ ;  $p < 0,001$ ). Авторами показано влияние уровня сывороточного гомоцистеина в сочетании с показателями иммунного ответа (интерлейкином 6), дисфункции эндотелия сосудов (VEGF) и коагулопатии (фрагментами протромбина 1+2) на продолжительность ночной гипоксемии. Результаты этих исследований указывают на важную роль гомоцистеина как прогностического показателя неблагоприятных исходов не только ХОБЛ, но и коморбидных заболеваний, ассоциированных с повышенными рисками сосудистых осложнений.

Результаты проведенных исследований роли гомоцистеинемии у больных COVID-19, ХОБЛ, в том числе в сочетании с коморбидными заболеваниями, позволяют предположить целесообразность вмешательств, снижающих уровень гомоцистеина, для управления рисками неблагоприятных исходов, прогрессирования респираторных заболеваний, ассоциированных дыхательных расстройств и гипоксемии.

Оценке эффективности фолиевой кислоты в качестве микронутриентной добавки при респираторных заболеваниях были посвящены 5 полнотекстовых научных публикаций, из них 3 публикации представляли результаты трех клинических исследований пациентов с инфекционным заболеванием COVID-19, 1 публикация по исследованию применения фолиевой кислоты при ХОБЛ и 1 публикация — у больных с пневмонией. Оценка риска систематических ошибок в сравнительных нерандомизированных когортных исследованиях показала умеренное или высокое методологическое качество (рис. 3). Методологическое качество открытого рандомизированного исследования А.Н. Бойко и соавт. (2020) было оценено как умеренное.

А.Н. Бойко и соавт. (2020), И.Я. Цеймах и соавт. (2023) провели исследования клинической эффективности применения в комплексном лечении госпитализированных больных COVID-19 фолиевой кислоты (15 мг/сут) в фиксированной комбинации с цианокобаламином и пиридоксина гидрохлоридом для орального приема (табл. 2). В обоих исследованиях диагноз подтверждался выделением в дыхательных путях РНК коронавируса SARS-CoV-2. В исследовании А.Н. Бойко и соавт. были включены больные COVID-19, госпитализированные в среднем на третий день от появления симптомов заболевания и не имевшие признаков тяжелого течения болезни [24].



Таблица 2

**Исследования для определения эффективности и переносимости фолиевой кислоты при респираторных заболеваниях**

Исследование/Дизайн	Основная группа (экспонированная)	Исследуемое вмешательство	Группа сравнения (неэкспонированная)	Влияние на исходы
<i>Коронавирусная инфекционная болезнь (COVID-19)</i>				
1. А.Н. Бойко и др. (2020) [24] / Открытое рандомизированное	25 госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19 (средний возраст 39,4 года; 48% мужчин)	Применение фиксированной комбинации препарата для перорального приема, содержащего в одной таблетке фолиевую кислоту 5 мг, пиридоксина гидрохлорид 4 мг, цианокобаламин 6 мкг	25 госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19	Уменьшение периода лихорадки в среднем с 5,88 дня в группе сравнения до 4,12 дня в основной группе (p <0,05); более ранняя выписка пациентов из стационара с улучшением (на 13-й день в основной группе и на 16,8 день в группе сравнения; p <0,05). При сопоставимых показателях D-димеров до лечения в группах основной и сравнения соответственно 374,3 и 401,1 нг/мл (p >0,1), на 10-й день лечения D-димеры в основной группе были ниже, чем в группе сравнения, 209,7 нг/мл против 284,2 нг/мл (p <0,05) Применение фолиевой кислоты сопровождалось снижением концентрации сывороточного гомоцистеина на 2,120 (-0,230; 3,680) мкмоль/л (p=0,004). Модели регрессионного анализа определили влияние: снижения сывороточного гомоцистеина (ОШ 1,289; 95% ДИ 1,026–1,620; p=0,029), генотипа MTHFR C677T (ОШ 10,897; 95% ДИ 1,240–95,772; p=0,031) на достижение к 7-му дню госпитализации элиминации РНК вируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей; снижения сывороточного гомоцистеина (коэффициент регрессии 0,997±0,237; p <0,001) в комплексе с уровнем D-димеров, генетическими полиморфизмами ферментов-участников фолатного метаболизма, коморбидными гипертонией, сахарным диабетом на длительность дыхательной недостаточности (SaO <sub>2</sub> ≤93%)
2. И.Я. Цеймах и др. (2023) [25] / Открытое нерандомизированное сравнительное	51 госпитализированный взрослый пациент с COVID-19 (возраст 60,4±11,1 года; 56,9% мужчин)		20 госпитализированных взрослых больных с COVID-19 (возраст 57,0±12,8 года, 35,0% мужчин)	
3. R. Torless и соавт. (2022) [26] / Ретроспективное, с использованием метода «случай-контроль»	26 033 пациентов с диагнозом COVID-19; 820 случаев смерти	Назначение метотрексата±фолиевой кислоты	354 347 пациентов, не заболевших COVID-19	Назначение фолиевой кислоты без иммуносупрессивной терапии ассоциировалось с риском смерти после установления диагноза COVID-19 (ОШ 2,64; 95% ДИ 2,15–3,24). Назначение метотрексата в сочетании с фолиевой кислотой не было связано с риском смерти после диагностики COVID-19 (ОШ 1,07; 95% ДИ 0,57–1,98)
<i>Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)</i>				
4. M.A. Khan и соавт. (2016) [27] / Открытое нерандомизированное исследование	Стабильные пациенты с ХОБЛ (n=50; возраст 58,3±9,2 года; 86% мужчин)	Применение фолиевой кислоты 5 мг в сутки в течение 6 нед	Здоровые люди (n=30; возраст 51,5±7,6 года; 43% мужчин)	Гомоцистеин через 6 нед лечения снизился с 27,42±23,89 мкмоль/л до 15,2±15,71 мкмоль/л, на (95% ДИ) 18,20–8,89 мкмоль/л (p=0,001). Не наблюдалось значительных изменений ОФВ <sub>1</sub> (1,14±0,60 л до лечения и 1,06±0,56 л через 6 нед терапии; p=0,654)
<i>Пневмония</i>				
5. H. Wu и соавт. (2022) [28] / Открытое нерандомизированное исследование в период с февраля 2020 г. по февраль 2022 г.	Больные с черепно-мозговой травмой (n=68)	Применение фолиевой кислоты не менее 0,4 мг в сутки ежедневно	Группа сравнения: группа лечения без фолиевой кислоты (n=119)	Частота госпитальной пневмонии была ниже у пациентов с черепно-мозговой травмой, получавших лечение фолиевой кислотой (44,1% против 63,0%; p=0,012). Применение фолиевой кислоты снижало вероятность трахеотомии (26,1% против 50,8%; p=0,041), сокращало продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (5 дней против 8 дней, p=0,046)

Пациенты в 100% случаев не получали терапию системными глюкокортикостероидами. Удельный вес больных, получавших антикоагулянтную терапию, был сопоставим в группе дополнительного вмешательства и группе сравнения. Гомоцистеин был определен в каждой группе только у 5 из 25 больных, что не позволило оценить гомоцистеин-снижающий эффект терапии фолиевой кислотой у этой когорты пациентов. Отмечены лучшие клинические исходы в группе больных, принимавших дополнительно к стандартной терапии фолиевую кислоту, включая укорочение периода лихорадки и длительности госпитализации.

В исследование И.Я. Цеймах и соавт. (2023) были включены больные COVID-19 с пневмонией [25]. Потребность в механической вентиляции легких, тяжелое нарушение функции почек, сепсис были отнесены к критериям исключения из исследования. В исследовании наблюдалось снижение сывороточного гомоцистеина в группе пациентов, принимавших дополнительно к стандартной терапии фолиевую кислоту. Авторами показано, что динамика снижения уровня сывороточного гомоцистеина после лечения является предиктором прекращения выделения из дыхательных путей РНК вируса SARS-CoV-2 на 7-й день лечения, сокращения продолжительности гипоксемической дыхательной недостаточности у больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19.

R. Topless и соавт. (2022) провели ретроспективное исследование с использованием метода «случай-контроль» на основе анализа данных британского биобанка (данные о рецептах врачей общей практики) о пациентах с ревматологическими заболеваниями в период с 18 апреля 1991 г. по 30 сентября 2021 г., с записями о случаях смерти до 12 ноября 2021 г. [26]. Назначение добавок фолиевой кислоты без метотрексата или иммуносупрессивной терапии в исследовании ассоциировалось с риском смерти после установления диагноза COVID-19 (с верификацией SARS-CoV-2 в дыхательных путях или без выявления коронавируса) в адаптированной и скорректированной по другим факторам риска регрессионной модели. Необходимо отметить, что целью и основным результатом исследования была оценка эффективности и безопасности лекарственных средств, применяющихся для лечения пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, в том числе метотрексата; применение фолиевой кислоты оценивалось как эффект сравнения, у большинства пациентов регистра назначение фолиевой кислоты не сопровождалось применением метотрексата или иммуносупрессивных лекарственных средств. Данный методологический подход, по нашему мнению, не позволяет оценить влияние фолиевой кислоты на исходы у описанной категории пациентов, так как для решения этой задачи необходимо было бы

рассматривать применение фолиевой кислоты в качестве основного (экспонированного) воздействия. Методологическое качество исследования оценено нами как низкое (5 из максимальных 9 баллов по вопроснику Ньюкасл-Оттава) [14]. Группы «случаев» и «контролей» были несопоставимы по возрасту, статусу курения, частоте назначения статинов; отсутствовали данные о сопоставимости по сопутствующим заболеваниям. Лечение COVID-19 претерпело изменения за период исследования, обусловленные, в частности, применением с 2021 г. моноклональных антител к доменам коронавируса SARS-CoV-2, что ассоциировалось с несопоставимыми сопутствующими лечебными вмешательствами. Оценка экспозиции вмешательства была недостаточно достоверной, так как использовалась информация о назначении, но не применении лекарственных препаратов пациентами.

Исследование N.A. Khan и соавт. (2016) проведено с целью оценки эффективности и переносимости высоких доз фолиевой кислоты в комплексной терапии ХОБЛ [27]. После 6 нед дополнительной терапии фолиевой кислотой в группе больных ХОБЛ отмечалось снижение уровня гомоцистеина, при этом не отмечено влияния терапии на показатель тяжести бронхиальной обструкции ОФВ<sub>1</sub>. Оценка влияния гомоцистеин-снижающей терапии на симптомы и клинические исходы ХОБЛ, в том числе в зависимости от групп комбинированной оценки рисков ХОБЛ А, В, С, D (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD), авторами не изучалась.

H. Wu и соавт. (2022) провели исследование эффективности дополнительного применения низких доз фолиевой кислоты у госпитализированных пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) в отношении риска госпитальной пневмонии и ее осложнений [28]. Лечение фолиевой кислотой было независимым прогностическим фактором для возникновения госпитальной пневмонии у больных с ЧМТ, особенно в группах высокого риска госпитальной пневмонии, таких как пожилые люди (ОШ: 1,356 против 2,889), госпитализированные в отделения интенсивной терапии пациенты (ОШ: 1,775 против 5,996) и больные с тяжелой ЧМТ (ОШ: 0,975 против 5,424); ассоциировалось с уменьшением продолжительности госпитализации в отделении интенсивной терапии.

## Дискуссия

Результаты исследований, включенных в данный систематический обзор, указывают на роль увеличения показателя гомоцистеина как предиктора риска госпитализации, в том числе госпитализации в отделение интенсивной терапии, летального исхода у взрослых пациентов с инфекционным заболеванием COVID-19.

В 4 из 5 исследований, включенных в систематический обзор, уровень гомоцистеина крови был выше у взрослых и детей с установленным диагнозом COVID-19, более высокая концентрация гомоцистеина в крови ассоциировалась с тяжелой степенью тяжести COVID-19. Только в одном исследовании показатель гомоцистеинемии не отличался от контрольных значений и был ниже в группе взрослых больных с тяжелым течением COVID-19, несмотря на более выраженное снижение уровней фолиевой кислоты и витамина B<sub>12</sub> в крови больных с тяжелой степенью тяжести COVID-19. Полученные результаты соотносятся с данными метаанализа Carpenè G. и соавт. (2022), проанализировавших результаты трех наблюдательных исследований уровня сывороточного гомоцистеина при инфекции COVID-19 различных степеней тяжести. Изучив медицинские данные 694 госпитализированных пациентов, авторы продемонстрировали положительную средневзвешенную разницу 1,75 мкмоль/л (95% ДИ 1,26–2,25 мкмоль/л;  $p=0,011$ ) в пользу влияния гомоцистеина на неблагоприятные исходы COVID-19 (12, 78%) [29].

В проведенном нами систематическом обзоре установлено прогностическое значение увеличения сывороточного гомоцистеина у больных с высоким риском обострений ХОБЛ, сопутствующими острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями и суточным профилем показателей гипоксемии у больных с дыхательными расстройствами, связанными со сном. Важно отметить, что сочетание ХОБЛ с инфарктом миокарда ассоциировалось с более высокой корреляционной связью между увеличением концентрации сывороточного гомоцистеина и степенью снижения показателя бронхиальной обструкции ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с этим же корреляционным отношением у больных ХОБЛ без острых сердечно-сосудистых заболеваний. Важная роль гомоцистеинемии в патогенезе ХОБЛ была установлена ранее в метаанализе A. Zinellu и соавт. (2023), в который было включено девять исследований с участием 432 пациентов с ХОБЛ (средний возраст 65 лет, 65% мужчин) и 311 человек контрольной группы (средний возраст 65 лет, 56% мужчин) [30]. Объединенные результаты показали, что средневзвешенная разница сывороточного гомоцистеина между пациентами с ХОБЛ и без этого заболевания — 2,91 мкмоль/л (95% ДИ 2,00–3,82 мкмоль/л;  $p < 0,001$ ), достоверность доказательств оценена по критериям GRADE как высокая.

Считается нормальной концентрация сывороточного гомоцистеина в пределах 5–15 мкмоль/л [31]. В то же время в нескольких исследованиях значения сывороточного гомоцистеина у здоровых людей в верхнем квартиле нормального диапазона,  $\geq 12,9$  мкмоль/л, ассоциировались в ретроспективных исследованиях с повышенным риском венозных тромбозов и эмболи-

ских осложнений в будущем; риск смерти у больных с ИБС при сывороточной концентрации гомоцистеина 9,0–14,9 мкмоль/л возрастал в 1,9 раза [32, 33]. В этой связи представлялось важным проанализировать в нашем систематическом обзоре клиническую эффективность терапии, снижающей уровень гомоцистеина, независимо от исходных значений этого показателя. Проведенный нами систематический обзор исследований последних лет, опубликованных в открытых базах научных данных, показал определенную клиническую эффективность применения высоких доз фолиевой кислоты в комбинации с коферментными витаминами группы В у больных COVID-19, включая не только уменьшение продолжительности клинических симптомов этого инфекционного заболевания, но и увеличение клиренса коронавируса SARS-CoV-2 в дыхательных путях пациентов. Несмотря на ограниченный объем данных в указанных клинических исследованиях, результаты их согласовываются с экспериментально полученными данными в исследовании Y. Zhang и соавт. (2022), в котором было установлено, что коронавирус SARS-CoV-2 может повышать уровень ангиотензин I превращающего фермента типа 2 (АПФ-2) у мышей, в то время как фолиевая кислота и катализирующий ее метаболизм фермент 5-10-MTHFR могут усиливать метилирование промотора гена АПФ-2 и ингибировать экспрессию АПФ-2. Введение фолиевой кислоты снижало способность связывания шиповидного белка инактивированного коронавируса SARS-CoV-2 с клетками организма хозяина [34]. Таким образом, были получены экспериментальные подтверждения гипотезы о роли повышенного потребления фолиевой кислоты в ингибировании экспрессии АПФ-2 и снижении трансмиссивности коронавируса SARS-CoV-2.

В проведенном нами систематическом обзоре выявлено только одно исследование, посвященное оценке клинической эффективности применения фолиевой кислоты у больных ХОБЛ. В исследовании не удалось установить связь гомоцистеин-снижающей терапии с клиническими исходами. В то же время следует отметить малый объем выборки пациентов, ограничение конечных точек исследования лишь оценкой ОФВ<sub>1</sub>, что является недостаточным с позиции комплексной оценки рисков ХОБЛ в соответствии с рекомендациями международного консенсуса GOLD [35].

Большой интерес представляет исследование рисков госпитальной пневмонии и ее осложнений у пациентов с тяжелым неврологическим поражением. Однако отсутствие оценки тяжести и типов неврологических осложнений ЧМТ не позволяет оценить независимый вклад гомоцистеинемии в механизмы воспаления и динамику госпитальной пневмонии.

Современное состояние проблемы дополнительного применения фолиевой кислоты с целью коррек-

ции клинических последствий нарушений фолатного метаболизма, по нашему мнению, можно охарактеризовать как обобщение первого опыта широкого применения этих подходов в практической медицине, в значительной степени инициированного новыми теоретическими знаниями о роли фолатного метаболизма в универсальных эпигенетических механизмах воспаления и гемокоагуляции, а также первыми экспериментальными подтверждениями этих гипотез. «Зонтичный» обзор влияния фолиевой кислоты на состояние здоровья Y. Во и соавт. (2020), в котором были отобраны и повторно проанализированы 87 метаанализов наблюдательных исследований и 108 метаанализов РКИ, показал благоприятные эффекты для ряда сердечно-сосудистых исходов, связанных с диабетом исходов и онкологических заболеваний, однако отмечена возможная связь с повышенным риском рака предстательной железы [36]. В обзоре впервые представлен анализ пользы и вреда применения фолиевой кислоты в виде пищевых добавок и высоких доз с целью профилактики и лечения в норме и при патологии. Отмечена хорошая переносимость фолиевой кислоты, позволившая оценить пользу от ее применения преобладающей над нежелательными эффектами.

## Заключение

Гомоцистеинемия отражает важнейшие для человеческого организма процессы одноуглеродного метаболизма, метилирования, транссульфирования, необходимым условием которых является поступление природных и синтетических фолатов, а также ряда

витаминов и микронутриентов, катализирующих эти реакции.

Повышение уровня гомоцистеина в крови в ряде исследований коронавирусной инфекционной болезни (COVID-19) оценивается как прогностический фактор повышенного риска госпитализации в отделения интенсивной терапии, внутригоспитальной смерти; у детей ассоциируется с риском заболевания COVID-19. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких увеличение сывороточного гомоцистеина ассоциируется с повышенным риском заболевания, более тяжелой степенью бронхиальной обструкции, определяемой по показателю объема форсированного выдоха за 1 с в легочном функциональном тесте, более высоким риске неблагоприятных исходов при комплексной оценке в соответствии с рекомендациями международного консенсуса GOLD (2023).

Доступные в настоящее время данные современных исследований оценки эффективности применения фолиевой кислоты у больных с COVID-19, хронической обструктивной болезнью легких, пациентов с факторами высокого риска госпитальной пневмонии свидетельствуют о возможной эффективности ограниченного по продолжительности применения этого микронутриента и указывают на более широкий потенциал полезных эффектов, не ограничивающийся снижением уровня гомоцистеина в крови.

Учитывая важную роль нарушений фолатного метаболизма при инфекционных и неинфекционных воспалительных заболеваниях органов дыхания, высокую безопасность применения фолиевой кислоты, необходимо дальнейшее изучение эффективности ее применения при респираторных заболеваниях.

## Список литературы

1. Shulpekova Y., Nechaev V., Kardasheva S. et al. The Concept of Folic Acid in Health and Disease. *Molecules* 2021; 26 (12): 3731. doi: 10.3390/molecules26123731. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8235569/> (Available on 04.08.2023).
2. Yang Q., He G.W. Imbalance of Homocysteine and H<sub>2</sub>S: Significance, Mechanisms, and Therapeutic Promise in Vascular Injury. *Oxid Med. Cell Longev.* 2019 Nov 22; 2019: 7629673. doi: 10.1155/2019/7629673. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6893243/> (Available on 04.08.2023).
3. Roubenne L., Marthan R., Le Grand B. et al. Hydrogen Sulfide Metabolism and Pulmonary Hypertension. *Cells* 2021 Jun 12; 10 (6): 1477. doi: 10.3390/cells10061477. Access mode: <https://doi.org/10.3390/cells10061477> (Available on 04.08.2023).
4. Abdulle A.E., van Goor H., Mulder D.J. Hydrogen Sulfide: A Therapeutic Option in Systemic Sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (12): 4121. doi: 10.3390/ijms19124121. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6320961/> (Available on 04.08.2023).
5. Chen P., Wu M., He Y. et al. Metabolic alterations upon SARS-CoV-2 infection and potential therapeutic targets against coronavirus infection. *Sig. Transduct. Target. Ther.* 2023 Jun 7; 8(1): 237. doi: 10.1038/s41392-023-01510-8.
6. Zhang Y., Guo R., Kim S.H. et al. SARS-CoV-2 hijacks folate and one-carbon metabolism for viral replication. *Nat. Commun.* 2021 Mar 15; 12(1): 1676. doi: 10.1038/s41467-021-21903-z.
7. Saini V., Chinta K.C., Reddy V.P. et al. Hydrogen sulfide stimulates Mycobacterium tuberculosis respiration, growth and pathogenesis. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 557. doi: 10.1038/s41467-019-14132-y. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6987094/> (Available on 04.08.2023).
8. Butz L., du Vigneaud V. The formation of a homologue of cystine by the decomposition of methionine with sulfuric acid. *J. Biol. Chem.* 1932; (99): 135–142.
9. Djuric D., Jakovljevic V., Zivkovic V. et al. Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2018; 96 (10): 991–1003. doi: 10.1139/cjpp-2018-0112. Access mode: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0112> (Available on 04.08.2023).
10. Li T., Chen Y., Li J. et al. Serum Homocysteine Concentration Is Significantly Associated with Inflammatory/Immune Factors. *PLoS ONE* 2015; 10 (9): e0138099. doi:10.1371/journal.pone.0138099

- Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569057/> (Available on 04.08.2023).
11. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6 (7): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19621072/> (Available on 04.08.2023).
  12. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Оценка риска систематических ошибок в одномоментных исследованиях диагностических тестов: русскоязычная версия вопросника QUADAS. *Медицинские технологии. Оценка и выбор* 2017; 27 (1): 11–14. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-riska-sistematicheskikh-oshibok-v-odnomomentnyh-issledovaniyah-diagnosticheskikh-testov-russkoyazychnaya-versiya-voprosnika> (Доступно на 16.08.2023) [Rebrova O.Yu., Fedyaeva V.K. Assessment of the risk of systematic errors in cross-sectional studies of diagnostic tests: Russian version of the QUADAS questionnaire. *Medical technologies. Evaluation and selection* 2017. 27 (1): 11–14. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-riska-sistematicheskikh-oshibok-v-odnomomentnyh-issledovaniyah-diagnosticheskikh-testov-russkoyazychnaya-versiya-voprosnika> (Available on 16.08.2023) (In Russ.)].
  13. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. *Медицинские технологии. Оценка и выбор* 2015; 19 (1): 9–17. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/adaptatsiya-i-validizatsiya-voprosnika-dlya-otsenki-riska-sistematicheskikh-oshibok-v-randomizirovannykh-kontroliruemyyh-ispytaniyah> (Доступно на 16.08.2023) [Rebrova O.Yu., Fedyaeva V.K., Khachatryan G.R. Adaptation and validation of a questionnaire for assessing the risk of systematic errors in randomized controlled trials. *Medical technologies. Evaluation and selection* 2015; 19 (1): 9–17. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/adaptatsiya-i-validizatsiya-voprosnika-dlya-otsenki-riska-sistematicheskikh-oshibok-v-randomizirovannykh-kontroliruemyyh-ispytaniyah> (Available on 16.08.2023) (In Russ.)].
  14. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава. *Медицинские технологии. Оценка и выбор* 2016; 25 (3): 14–19. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosnik-dlya-otsenki-riska-sistematicheskikh-oshibok-v-nerandomizirovannykh-sravnitelnyh-issledovaniyah-russkoyazychnaya-versiya> (Доступно на 16.08.2023) [Rebrova O.Yu., Fedyaeva V.K. Questionnaire for assessing the risk of systematic errors in non-randomized comparative studies: Russian version of the Newcastle-Ottawa scale. *Medical technologies. Evaluation and selection* 2016; 25 (3): 14–19. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosnik-dlya-otsenki-riska-sistematicheskikh-oshibok-v-nerandomizirovannykh-sravnitelnyh-issledovaniyah-russkoyazychnaya-versiya> (Available on 16.08.2023) (In Russ.)].
  15. Sari K.I., Keskin O., Seremet Keskin A. et al. Is Homocysteine Associated with the Prognosis of Covid-19 Pneumonia. *Int. J. Clin. Pract.* 2023 Mar 2: 2023: 9697871 doi: 10.1155/2023/9697871. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9998149/#:~:text=A%20high%20Hcy%20value%20is,prognosis%20in%20COVID%2D19%20pneumonia.> (Available on 16.08.2023).
  16. Shawkat A.H., Noori S.H. The importance of serum homocysteine as a biomarker in diabetic and obese COVID-19 patients. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. 2023; 69 (2): 52–59. doi: <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.2.9>. Access mode: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-20242804> (Available on 16.08.2023).
  17. D'Alessandro A., Ciavardelli D., Pastore A. et al. Contribution of vitamin D<sub>3</sub> and thiols status to the outcome of COVID-19 disease in Italian pediatric and adult patients. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 2504. doi: 10.1038/s41598-023-29519-7. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9925220/> (Available on 16.08.2023).
  18. Fouda E.M., Wahba N.S., Elsharawy A.I.M. et al. Serum homocysteine level in pediatric patients with COVID-19 and its correlation with the disease severity. *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57 (7): 1701–1708. doi: 10.1002/ppul.25920. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9088336/> (Available on 16.08.2023).
  19. Al-Alwan N.M., Al-Sharifi Z.A.R., Abdulsalam A.H. Assessment of Serum Ferritin, Folate, Vitamin B<sub>12</sub>, C-reactive Protein, D-dimer and Homocysteine in Patients with Severe and Critical Covid-19 Infection. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology.* 2021; 15 (4): 353–358. Access mode: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-1444743> (Available on 16.08.2023).
  20. Wei B., Tian T., Liu Y. et al. The diagnostic value of homocysteine for the occurrence and acute progression of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 237. doi: 10.1186/s12890-020-01265-w. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7487947/> (Available on 16.08.2023).
  21. Кузьмичев Б.Ю., Прокофьева Т.В., Полунина О.С. и др. Частота осложненных инфаркта миокарда на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в зависимости от уровня гомоцистеина. *Вестник новых медицинских технологий* 2020; 27 (2): 39–43 [Kuzmichev B.Yu., Prokofieva T.V., Polunina O.S. et al. The frequency of complications of myocardial infarction against the background of various phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease depending on the level of homocysteine. *Bulletin of new medical technologies* 2020; 27 (2): 39–43 (In Russ.)].
  22. Кузьмичев Б.Ю., Прокофьева Т.В., Полунина О.С. и др. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии и выраженности бронхообструкции у коморбидных пациентов с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких и инфарктом миокарда. *Забайкальский медицинский вестник* 2020; (3): 14–20 [Kuzmichev B.Yu., Prokofieva T.V., Polunina O.S., Zaklyakova L.V., Orlova E.A. The relationship between hyperhomocysteinemia and the severity of bronchial obstruction in comorbid patients with various phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and myocardial infarction. *Transbaikal Medical Bulletin* 2020; 3: 14–20 (In Russ.)].
  23. Цеймах И.Я., Шойхет Я.Н., Цеймах А.Е. Роль механизмов воспаления в развитии состояния предрасположенности к тромбозам и тромбоэмболиям у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна. *Туберкулез и болезни легких* 2020; 98 (4): 24–31. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-4-24-31. Режим доступа: <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-24-31> (Доступно на 16.08.2023) [Tseimakh I.Ya., Shoikhet Ya.N., Tseimakh A.E. The role of inflammatory mechanisms in the development of a state of predisposition to thrombosis and thromboembolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with obstructive sleep apnea syndrome. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2020; 98 (4): 24–31. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-4-24-31 Access mode: <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-24-31> (Available on 16.08.2023) (In Russ.)].
  24. Бойко А.Н., Шамалов Н.А., Бойко О.В. и др. Первый опыт использования препарата Ангиовит в комплексном лечении

- острой стадии инфекции COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2020; 12 (3): 82–86 [Boyko A.N., Shatalov N.A., Boyko O.V. et al. The first experience with Angiovit in the combination treatment of acute COVID-19 infection. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2020; 12 (3): 82–86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-82-86. Режим доступа: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covid-who-833594> (Доступно на 16.08.2023).
25. Цеймах И.Я., Богачев Д.Е., Костюченко Г.И. и др. Влияние коррекции гомоцистеинемии на клинические исходы поражения легких, ассоциированного с коронавирусной инфекцией COVID-19. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2023; (87): 8–17. doi: 10.36604/1998-5029-2023-87-8-17 Режим доступа: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/1068> (Доступно на 16.08.2023) [Tseimakh I.Ya., Bogachev D.E., Kostyuchenko G.I., Mamaev A.N., Kornilova T.A., Shemyakina I.S., Tseimakh A.E., Shoikhet Ya.N. The impact of homocysteinemia correction on the clinical outcomes of lung damage associated with COVID-19 coronavirus infection. *Bulletin of physiology and pathology of respiration* 2023; (87): 8–17. doi: 10.36604/1998-5029-2023-87-8-17 Access mode: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/1068> (Available on 16.08.2023) (In Russ.)].
  26. Topless R., Green R., Morgan S.L. et al. Folic acid and methotrexate use and their association with COVID-19 diagnosis and mortality: a case-control analysis from the UK Biobank. *BMJ Open* 2022; 12 (8): e062945. doi: 10.1136/bmjopen-2022-062945. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9412040/> (Available on 16.08.2023).
  27. Khan N.A., Saini H., Mawari G. et al. The Effect of Folic Acid Supplementation on Hyperhomocysteinemia and Pulmonary Function Parameters in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pilot Study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10 (11): OC17-OC21. doi: 10.7860/JCDR/2016/21322.8927. Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28050421/> (Available on 16.08.2023).
  28. Wu H., Geng X., Liu C. et al. Effect of Folic Acid Treatment for Patients with Traumatic Brain Injury (TBI)-Related Hospital Acquired Pneumonia (HAP): A Retrospective Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (24): 7403. doi: 10.3390/jcm11247403. Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36556017/> (Available on 04.08.2023).
  29. Carpena G., Negrini D., Henry B.M. et al. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review. *Diagnosis (Berl)* 2022; 9 (3): 306–310. doi: 10.1515/dx-2022-0042. Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35704707/> (Available on 04.08.2023).
  30. Zinellu A., Zinellu E., Pau M.C. et al. A systematic review and meta-analysis of homocysteine concentrations in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Exp. Med.* 2023; 23 (3): 751–758. doi: 10.1007/s10238-022-00833-0. Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35513742/> (Available on 04.08.2023).
  31. Ganguly P., Alam S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 2015; (14): 6. doi: 10.1186/1475-2891-14-6. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4326479/#:~:text=Homocysteine%20can%20mediate%20the%20formation,structure%20and%20function%20%5B18%5D>. (Available on 04.08.2023).
  32. Aday A.W., Duran E.K., Van Denburgh M. et al. Homocysteine Is Associated With Future Venous Thromboembolism in 2 Prospective Cohorts of Women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021; 41 (7): 2215–2224. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316397. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8222168>.
  33. Christen W.G., Ajani U.A., Glynn R.J. et al. Blood Levels of Homocysteine and Increased Risks of Cardiovascular Disease: Causal or Casual? *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (4): 422–434. doi: 10.1001/archinte.160.4.422 Access mode: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/485240> Available on 04.08.2023).
  34. Zhang Y., Pang Y., Xu B. et al. Folic acid restricts SARS-CoV-2 invasion by methylating ACE2. *Front. Microbiol.* 2022; (13): 980903. doi: 10.3389/fmicb.2022.980903 Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9432853/> / (Available on 04.08.2023).
  35. Agustí A., Celli B.R., Criner G.J. et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur. Respir. J.* 2023; 61 (4): 2300239. doi: 10.1183/13993003.00239-2023. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10066569/> (Available on 04.08.2023).
  36. Bo Y., Zhu Y., Tao Y. et al. Association Between Folate and Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *Front. Public Health* 2020; (8): 550753. doi: 10.3389/fpubh.2020.550753 Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7770110/> (Available on 04.08.2023).

Поступила в редакцию 26.11.2023 г.

### Сведения об авторах:

Цеймах Ирина Яковлевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО, доцент ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; e-mail: irintsei@mail.ru; ORCID 0000-0002-9978-5156;

Богачев Дмитрий Евгеньевич — ассистент кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; e-mail: rt3024@mail.ru; ORCID 0000-0001-6906-0069;

Шемякина Ирина Сергеевна — ассистент кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; e-mail: irini7altay@mail.ru; ORCID 0000-0002-3999-4490;

Кореновский Юрий Владимирович — кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, доцент КГБУЗ «Городская поликлиника № 14, г. Барнаул»; 656067, г. Барнаул, Взлетная ул., д. 6; e-mail: timidin@gmail.com; ORCID 0000-0002-4434-5217;

Мальченко Татьяна Дмитриевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; e-mail: mirage\_barnaul@bk.ru; ORCID 0000-0002-1706-302X;

Цеймах Михаил Евгеньевич — клинический ординатор кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; e-mail: mishatsey@gmail.com; ORCID 0000-0002-7442-9729.