

Анализ взаимосвязи параметров легочной гемодинамики с выраженностью клинических проявлений у больных хронической обструктивной болезнью легких: возможности лекарственной терапии

Е.Б.Клестер^{1,✉}, Я.Н.Шойхет¹, А.С.Балицкая¹, К.Н.Журавлев², В.А.Елыкомов¹, И.В.Бахарева³, А.В.Бочарова⁴, В.Г.Яркова⁵, К.В.Клестер¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, пр-т. Ленина, 40

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В.Давыдовского» Департамента здравоохранения города Москвы: 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, 11

³ Министерство здравоохранения Алтайского края: 656031, Россия, Алтайский край, Барнаул, пр. Красноармейский, 95А

⁴ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 656024, Россия, Алтайский край, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 625023, Россия, Тюменская обл., Тюмень, ул. Одесская, 54

Резюме

Целью работы являлась оценка легочной гемодинамики и наличия систолической и / или диастолической дисфункции (ДД) миокарда правого (ПЖ) и левого (ЛЖ) желудочков у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от принадлежности к одной из групп риска (ABCD) согласно классификации Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2019) а также определение возможных направлений медикаментозной коррекции. **Материалы и методы.** Обследованы больные ХОБЛ ($n = 119$, 87 мужчин; средний возраст – $62,5 \pm 14,8$ года) групп риска А ($n = 21$) и В ($n = 98$) по GOLD (2019). Помимо общепринятых клинико-инструментальных обследований, проводилось определение аортальной и легочной скорости распространения пульсовой волны (лСРПВ) с применением магнитно-резонансной томографии. **Результаты.** У всех больных ХОБЛ выявлены нарушения в виде ДД ПЖ (отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости предсердного диастолического наполнения ($E / A_{ПЖ}$) у пациентов группы риска А составило $0,85 \pm 0,03$ vs $0,97 \pm 0,03$ – у пациентов группы риска В; $p < 0,05$). У 28,6 % больных группы риска В ($p < 0,05$) определялся рестриктивный тип транстрикуспидального кровотока. Легочная гипертензия у больных ХОБЛ группы риска А составила $24,3 \pm 7,6$ мм рт. ст., группы риска В – $17,2 \pm 6,8$ мм рт. ст. У пациентов группы риска В отмечены более высокие значения лСРПВ ($3,13 (2,93–3,44)$ мс⁻¹ vs $1,97 (1,62–2,68)$ мс⁻¹ у пациентов группы риска А; $p = 0,005$) и ударного объема ПЖ ($33,5 (27,3–37,9)$ мл у пациентов группы риска В vs $29,1 (24,0–35,7)$ мл – у пациентов группы риска А; $p = 0,005$). Установлена сильная корреляция показателей лСРПВ со степенью бронхиальной обструкции, фракции выброса и конечного диастолического объема ПЖ, среднего давления в легочной артерии (ДЛА_{ср.}) у больных группы В и умеренной силы корреляция – у пациентов группы риска А. **Заключение.** Таким образом, у больных ХОБЛ группы риска А по GOLD (2019) определяются пограничные показатели ДЛА_{ср.} с развитием ДД ПЖ и ЛЖ. Прогрессирование гемодинамических нарушений связано с утяжелением клинических проявлений и дыхательных расстройств, более выраженных у пациентов группы риска В, при этом требуется обязательная бронхолитическая медикаментозная коррекция.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, ремоделирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Клестер Е.Б., Шойхет Я.Н., Балицкая А.С., Журавлев К.Н., Елыкомов В.А., Бахарева И.В., Бочарова А.В., Яркова В.Г., Клестер К.В. Анализ взаимосвязи параметров легочной гемодинамики с выраженностью клинических проявлений у больных ХОБЛ, возможности лекарственной терапии. *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 756–763. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-756-763

Pulmonary hemodynamics and remodeling of the right heart in patients with COPD depending on the risk group, the direction of drug correction

Elena B. Klester^{1,✉}, Yakov N. Shoykhet¹, Aleksandra S. Balitskaya¹, Kirill N. Zhuravlev², Valeriy A. Elykomov¹, Irina V. Bakhareva³, Antonina V. Bocharova⁴, Valentina G. Yarkova⁵, Karolina V. Klester¹

¹ Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: pr. Lenina 40, Barnaul, Altay Region, 656060, Russia

² I.V.Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow Health Department: Yauzskaya ul. 11, Moscow, 109240, Russia

³ Healthcare Ministry of the Altay Region: Krasnoarmeyskiy pr. 95A, Barnaul, Altay Region, 656031, Russia

⁴ Altay State Territorial Teaching Hospital: ul. Lyapidevskogo 1, Barnaul, Altay Region, 656024, Russia

⁵ Tyumen' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Odesskaya 54, Tyumen', 625030, Russia

Abstract

Objective: to assess pulmonary hemodynamics and the presence of systolic and/or diastolic dysfunction of the myocardium of the right and left ventricles in patients with COPD, depending on the risk groups (A, B, C, D); to determine the possible directions of pharmacological correction. **Methods.** Patients ($n = 119$, including 87 men, mean age $- 62.5 \pm 14.8$ years) with COPD of risk group A ($n = 21$) and B ($n = 98$) (GOLD, 2019). In addition to the routine clinical and instrumental examinations, pulmonary and aortic pulse wave velocity was determined using MRI diagnostics. **Results.** The right ventricular diastolic dysfunctions (DD) were revealed in all patients with COPD ($E/A\ TV = 0.85 \pm 0.03$ vs 0.97 ± 0.03 ; groups A and B respectively, $p < 0.05$). 28.6% of patients of group B had a restrictive type of transtricuspid blood flow ($p < 0.05$). The pulmonary blood pressure was increased: 24.3 ± 7.6 mm Hg in patients with COPD group A, 17.2 ± 6.8 mm Hg – in group B. Patients of group B had a higher pulmonary pulse wave velocity (pPWV) (B: $3.13 [2.93-3.44]$ ms^{-1} vs A: $1.97 [1.62-2.68]$ ms^{-1} , $p = 0.005$) and stroke volume of RV (B: $33.5 [27.3-37.9]$ mL vs A: $29.1 [24.0-35.7]$ mL, $p = 0.005$). The correlation between pPWV and the degree of bronchial obstruction, ejection fraction and end-diastolic volume of the RV, and mean pulmonary arterial pressure (mPAP) was strong for patients of group B and moderate for patients of group A. **Conclusion.** Thus, patients with COPD risk group A have the borderline indicators of mPAP with DD of LV and RV. The progression of hemodynamic disorders is associated with the aggravation of clinical symptoms and respiratory disorders, that were more pronounced in group B. This progression led to mandatory broncholytic drug correction.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, remodeling.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The authors received no financial support.

For citation: Klester E.B., Shoykhet Yu.N., Balitskaya A.S., Zhuravlev K.N., Elykomov V.A., Bahareva I.V., Bocharova A.V., Yarkova V.G., Klester K.V. Pulmonary hemodynamics and remodeling of the right heart in patients with COPD depending on the risk group, the direction of drug correction. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 756–763 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-756-763

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека и занимает 3-е место среди причин смерти. Ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн человек [1, 2]. Несмотря на то, что основная локализация воспаления при ХОБЛ – периферический отдел дыхательных путей, для ХОБЛ характерно формирование вторичной легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) с повышением нагрузки на правые отделы сердца и левое предсердие с последующим ухудшением коронарного резерва, увеличением риска обострений и связано с неблагоприятным прогнозом [3, 4]. По результатам ряда исследований показано, что у больных ХОБЛ именно функция правого желудочка (ПЖ) оказывает влияние на толерантность к физической нагрузке (ТФН), а фракция выброса (ФВ) ПЖ является самостоятельным фактором при оценке выживаемости [5, 6]. Существует мнение о наличии общих факторов, оказывающих влияние на изменения обоих желудочков [7].

Согласно положениям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2019*), показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) следует рассматривать отдельно от классификации пациентов по группам риска по системе ABCD на основании симптомов и риска обострений. При выборе лекарственного препарата рекомендовано ориентироваться исключительно на симптомы ХОБЛ и анамнез обострений. При этом спирометрия сохраняет ключевое значение для диагностики ХОБЛ, определения прогноза заболевания и принятия решения об использовании немедикаментозных методов лечения, но имеет ограниченное значение для выбора опций фармакотерапии [1].

Целью работы явилась оценка легочной гемодинамики и наличия систолической и / или диастолической дисфункции (ДД) миокарда ПЖ и левого (ЛЖ) желудочка у больных ХОБЛ в зависимости от принадлежности к одной из групп ABCD, а также определение возможных направлений медикаментозной коррекции.

Материалы и методы

Обследованы пациенты ($n = 119$) с ранее установленным диагнозом ХОБЛ, наблюдавшиеся на клинической базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства и / или получавшие хирургическое лечение на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, независимо от причины госпитализации. Большинство больных наблюдались в Краевом государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Краевая клиническая больница» (Барнаул), Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В.Давыдовского» Департамента здравоохранения города Москвы, Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Тюмень» в 2015–2018 гг. Наличие ХОБЛ с оценкой группы риска по классификации ABCD установлено с учетом анамнестических данных, проанализировано и подтверждено в соответствии с критериями GOLD (2019) [1]. В зависимости от принадлежности к одной из групп риска (ABCD) по GOLD (2019) больные были распределены в 2 группы:

- 1-я ($n = 21$) – группа риска А;
- 2-я ($n = 98$) – группа риска В.

Критерий включения:

- установленный диагноз ХОБЛ групп риска А и В вне обострения.

Критерии исключения:

- возраст до 40 лет;
- наличие клинически значимой сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца (острые формы), стенокардия напряжения III–IV функционального класса, артериальная гипертензия (АГ) III стадии и / или степени, мерцательная аритмия, хроническая сердечная недостаточность при ФВ ЛЖ $< 50\%$);

- ХОБЛ (группы риска С и D) (для исключения посткапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии);
- сопутствующие заболевания легких;
- наличие иных клинически значимых хронических соматических заболеваний с неблагоприятным краткосрочным прогнозом;
- отказ от участия в исследовании.

Больные включались в исследование по мере обращения.

У всех больных оценивались демографические показатели, интенсивность курения, индекс массы тела (ИМТ), симптомы, данные объективного, лабораторно-инструментального обследования, определялись сопутствующие заболевания, число обострений в течение последнего года.

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; от всех пациентов перед включением в исследование получено письменное информированное согласие. Изучение внутрисердечной и легочной гемодинамики проводилось при помощи ультразвукового анализатора *Philips EPIQ 7* (Германия) по стандартным методикам. Диагностическим критерием ЛГ считалось повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛА_{ср.}) в покое по данным катетеризации правых отделов сердца ≥ 25 мм рт. ст. [8]. С учетом доказанной сопоставимости результатов неинвазивного метода диагностики ЛГ — трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) с данными катетеризации правых отделов сердца использовались результаты ЭхоКГ [9].

При оценке функции ПЖ применялись рекомендации Американского общества эхокардиографии (*American Society of Echocardiography* — ASE) и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (*European Association of Cardiovascular Imaging* — EACI) [10].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца выполнена на томографе *Magnetom Symphony* (*Siemens*, Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл в базовой комплектации. Сканирование осуществлялось при обязательной проспективной синхронизации с данными электрокардиографии и дыханием с использованием для оценки анатомии импульсной последовательности «спин-эхо», а для оценки функциональных показателей — киносканирования «градиент-эхо». Использовались стандартные проекции-локаторы — сначала в 3 плоскостях (аксиальная, фронтальная и сагиттальная), затем в 3 кардиальных плоскостях — 2-камерная, 4-камерная и по короткой оси. Фазово-контрастные импульсные последовательности на ствол легочной артерии (ЛА) проводились на основе изображений в проекции выходного отдела ПЖ в ортогональной проекции относительно ствола ЛА. Фазово-контрастные импульсные последовательности на грудной отдел аорты выполнялись на основе кососагитальной проекции по ходу просвета аорты. На основе полученных изображений определялась скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в

аорте и ЛА (лСРПВ, м / с) [11]. Жесткость ЛА определялась по лСРПВ, времени ускорения потока в ЛА. Определение СРПВ в аорте и ЛА проводилось по методике, описанной *J.R.Weir-McCall et al.* [12] с учетом рекомендаций *J.E.Davies et al.* [13].

Все пациенты получали стандартное лечение ХОБЛ в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ [14].

Статистический анализ проводился с помощью программы *Statistica 10 StatSoftR*. Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде $\mu \pm \sigma$, где μ — выборочное среднее, σ — стандартное отклонение. Качественные различия между группами определялись при помощи точного критерия Фишера (при $n < 5$) или χ^2 — при $n > 5$. Из непараметрических количественных критериев использовался критерий Манна–Уитни, при этом все численные данные представлены как медиана, 25-й и 75-й проценты. Наличие и сила связи между изучаемыми показателями оценивалась с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Большинство больных составляли мужчины: в 1-й группе — 61,9 (52,3; 72,4) %, во 2-й — 64,3 (54,7; 73,9) % ($p > 0,05$).

Средний возраст пациентов составил $60,8 \pm 8,4$ года ($p > 0,05$). Медиана возраста пациентов 1-й группы составила 58 (50; 66) лет, 2-й — 61 (52; 69) год ($p > 0,05$). Таким образом, группы были сопоставимы по основным демографическим показателям. У всех пациентов выявлены обструктивные нарушения бронхиальной проходимости, классифицированные по параметру ОФВ₁, — GOLD I диагностирована у 43 (36,1 %) больных, GOLD II — у 76 (63,9 %) (табл. 1).

У пациентов группы риска В выявлен более длительный стаж ХОБЛ и, соответственно, более высокие индекс курения и индекс коморбидности по Чарльсону, в то же время определены более низкие показатели бронхиальной проходимости при повышенном ИМТ по сравнению с пациентами группы риска А. У пациентов группы В отмечались частые обострения, при которых не требовалась госпитализация, и выраженные клинические проявления, оцененные при помощи модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council Dyspnea Scale* — mMRC) и оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test* — CAT).

Пациентам группы А статистически значимо чаще назначались β_2 -агонисты, как коротко- так и длительно действующие (ДДБА), в то же время в терапии пациентов группы В применялись комбинации антагонистов длительного действия мускаринов (длительно действующие антихолинергические препараты — ДДАХП) с ДДБА.

Таблица 1
Клиническая характеристика
анализируемых групп больных
Table 1
Clinical characteristics of the analyzed groups of patients

Показатели	Группа А (n = 21)	Группа В (n = 98)
ОФВ ₁ , %	68,2 (57,3–76,1)	62,4 (53,5–69,7)*
Частота обострений ХОБЛ в течение предшествующего года	0,41 (0,28–0,59)	0,78 (0,55–0,91)*
Индекс массы тела, кг / м ²	24,9 (20,9–28,4)	27,2 (21,8–32,1)*
ЧСС в минуту	68,3 (55,8–74,6)	72,9 (63,6–81,4)
Артериальное давление, мм рт. ст.:		
• систолическое	128,5 (116,7–139,3)	130,8 (119,4–151,8)
• диастолическое	75,0 (68,8–84,9)	75,1 (67,5–82,0)
SrO ₂ , %	98,4 (96,3–99,4)	96,3 (94,3–98,1)*
Артериальная гипертензия, %	33,3 ± 5,2	44,9 ± 6,3
Гиперхолестеринемия, %	14,3 ± 3,5	21,4 ± 3,8
Сахарный диабет, %	19,0 ± 2,9	25,5 ± 4,1
Индекс коморбидности, баллы	3,0 (2,1–3,8)	3,8 (2,9–4,5)*
Индекс курения, пачко-лет	34,1 (19,0–47,5)	46,9 (25,8–56,2)*
CAT, баллы	11,3 (9,4–14,6)	19,8 (17,9–25,8)*
mMRC, баллы	2,0 (1,4–2,7)	2,6 (2,1–2,9)*
mMRC, %		
• 0	2 (9,5 ± 2,8)	8,2 ± 2,3
• 1	38,1 ± 7,4	12,2 ± 3,1
• 2	28,6 ± 4,4	50,0 ± 11,5
• 3	19,0 ± 2,9	21,4 ± 3,8
• 4	4,8 ± 1,7	8,2 ± 2,3
6-МШТ, м	467 (365; 567)	387 (323; 480)

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧСС – частота сердечных сокращений; SrO₂ – насыщение артериальной крови кислородом; mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами. Note: *, statistically significant differences ($p < 0,05$) between the 1st and 2nd groups.

При оценке состояния ПЖ проведено изучение потока в выносящем тракте ПЖ с учетом данных доплеровского исследования (табл. 3).

Наибольшие показатели ДЛА_{ср.} отмечены в группе В при наличии клинических проявлений ($24,3 \pm 7,3$ мм рт. ст.) по сравнению с группой А ($17,2 \pm 6,1$ мм рт. ст.). В зависимости от спирометрических показателей у пациентов с ХОБЛ I степени бронхиальной обструкции средние значения уровня ДЛА_{ср.} составили $19,4 \pm 7,1$ мм рт. ст., II степени – $22,9 \pm 6,8$ мм рт. ст. ($p > 0,05$).

Также важно выявление нарушений диастолического наполнения сердца, т. к. расстройства диастолы более тесно, чем расстройства систолы, ассоциируются с тяжестью клинического состояния пациентов, степенью снижения ТФН и качества жизни [9].

Нарушение диастолической функции ПЖ, выявленное у 84 (70,6 %) больных, характеризовалось ДД I типа, что проявлялось незначительным снижением пика максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е), увеличением пика максимальной скорости предсердного диастолического наполнения (А), снижением соотношения Е / А < 1 с

Таблица 2
Медикаментозная терапия анализируемых
групп больных
Table 2
Drug therapies in the analyzed groups of patients

Показатели	Группа А (n = 21)	Группа В (n = 98)
КДБА	16 (85,7)	12 (12,2)*
КДАХП	5 (23,8)	14 (14,3)
ДДБА	9 (42,9)	16 (16,3)*
ДДАХП	2 (9,5)	18 (18,4)
ДДБА + ДДАХП	0	27 (27,6)
ДДБА + иГКС combo	0	8 (8,2)
ДДБА + ДДАХП + иГКС	0	3 (3,1)
• ацетилсалициловая кислота	3 (14,3)	19 (19,4)
• β-блокаторы	1 (4,8)	9 (9,2)
• диуретические препараты	3 (14,3)	21 (21,4)
• антагонисты кальция	6 (28,6)	36 (36,7)
• иАПФ / АРА	3 (14,3)	30 (30,6)
• статины	5 (23,8)	24 (24,5)

Примечание: КДБА – короткодействующие β₂-агонисты; КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; иГКС – ингаляционный глюкокортикостероид; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами.

Note: *, statistically significant differences ($p < 0,05$) between the 1st and 2nd groups.

одновременным увеличением времени изоволюмического расслабления ПЖ (IVRT_{ПЖ}) и времени замедления потока в фазу раннего наполнения ПЖ (DT_{ПЖ}). ДД II типа выявлена у 56 (47,1 %) больных (табл. 4).

У 28 (28,6 %) больных группы В дополнительно определялась ДД III типа. При этом скорость нарастания пика Е и соотношение Е / А значительно ($> 2,0$) увеличились, а скорость предсердного наполнения уменьшилась, что сопровождалось укорочением IVRT_{ПЖ} и DT_{ПЖ}.

Обращает на себя внимание тот факт, что ДД ПЖ и ЛЖ у больных ХОБЛ нарастала асинхронно, только у 50 % пациентов группы В выявлены нарушения диастолической функции как ЛЖ, так и ПЖ (т. е. можно говорить о ДД сердца в целом). Аналогичные данные получены по данным ряда других исследований [15, 16].

Таблица 3
Параметры потока в выносящем тракте правого
желудочка по данным доплер-эхокардиографии
Table 3
Flow parameters in the right ventricular outflow tract
according to Doppler echocardiography

Показатели	Группа А (n = 21)	Группа В (n = 98)
Vp, м / с	0,96 (0,87–0,98)	0,90 (0,84–0,95)
AT, мс	139,9 (122,3–151,4)	126,9 (109,5–143,3)*
ET, мс	341,6 (337,3–370,1)	359,5 (354,2–380,3)*
AT / ET	0,40 (0,33–0,44)	0,36 (0,30–0,41)*

Примечание: Vp – максимальная скорость потока в выносящем тракте правого желудочка; AT – время ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка; ET – время выброса из правого желудочка в легочную артерию; AT / ET – отношение времени ускорения к времени выброса; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами.

Note: *, statistically significant differences ($p < 0,05$) between the 1st and 2nd groups.

Таблица 4
Показатели диастолической функции правого и левого желудочков у больных анализируемых групп
Table 4
Diastolic function of the right and left ventricles in the analyzed groups of patients

Показатели	Группа А (n = 21)	Группа В (n = 98)
E / A _{ПЖ}	0,85 ± 0,03	0,97 ± 0,02*
DT _{ПЖ} , м / с	249,4 ± 9,58	217,4 ± 7,09*
IVR _{ПЖ} , м / с	119,7 ± 5,34	104,7 ± 2,20*
E / A _{ЛЖ}	0,87 ± 0,07	1,45 ± 0,04*
DT _{ЛЖ} , м / с	212,6 ± 6,18	175,6 ± 4,58*
IVRT _{ЛЖ} , м / с	105,3 ± 5,38	87,8 ± 1,67*

Примечание: E / A – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости предсердного диастолического наполнения; DT – время замедления потока в фазу раннего наполнения; IVRT – время изоволюмического расслабления; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами.

Note: *, statistically significant differences ($p < 0.05$) between the 1st and 2nd groups.

Таким образом, по результатам доплер-ЭхоКГ можно констатировать, что у больных как группы А, так и (преимущественно) группы В наблюдались процессы ремоделирования ПЖ и ЛЖ.

Согласно современным данным, повышение жесткости (ригидности) крупных артерий может рас-

Таблица 5
Показатели внутрисердечной гемодинамики и скорости пульсовой волны у обследованных больных в зависимости от группы риска хронической обструктивной болезни легких (медиана, 25-й и 75-й процентиля) по данным магнитно-резонансной томографии
Table 5
Intracardiac hemodynamics and pulse wave velocity in the examined patients depending on the risk group of COPD (median, 25th and 75th percentiles) determined by magnetic resonance imaging

Показатель	Группа А (n = 10)	Группа В (n = 10)	p
КДО ПЖ, мл / м ^{1.7}	55,7 (46,2–67,7)	51,4 (42,8–63,4)	0,08
КСО ПЖ, мл / м ^{1.7}	21,9 (14,5–27,1)	20,5 (13,9–25,5)	0,81
УО ПЖ, мл / м ^{1.7}	33,5 (27,3–37,9)	29,1 (24,0–35,7)	0,005
ФВ ПЖ (%)	61,4 (54,8–68,2)	58,4 (51,6–64,4)	0,07
ИММ ПЖ, г / м ^{1.7}	14,9 (11,1–18,0)	15,5 (13,3–19,2)	0,62
Соотношение масса / объем ПЖ, г / мл	0,27 ± 0,04	0,32 ± 0,04	0,021
КДО ЛЖ, мл / м ^{1.7}	56,1 (42,8–68,6)	54,8 (44,1–62,6)	0,52
КСО ЛЖ, мл / м ^{1.7}	22,9 (13,7–29,2)	22,8 (14,3–30,1)	0,98
УО ЛЖ, мл / м ^{1.7}	34,2 (28,0–39,1)	31,8 (26,6–37,5)	0,08
ФВ ЛЖ, %	60,1 (56,9–64,3)	58,7 (51,5–66,4)	0,49
ИММ ЛЖ, г / м ^{1.7}	42,1 (33,3–50,9)	44,6 (37,2–49,9)	0,41
Соотношение масса / объем ЛЖ, г / мл	0,74 (0,64–0,80)	0,80 (0,71–0,98)	0,008
СРПВ, м / с			
• аортальная	7,64 (5,15–9,73)	8,77 (6,25–9,40)	0,07
• легочная	1,97 (1,62–2,68)	3,13 (2,93–3,44)	0,005

Примечания: КДО – конечный диастолический, КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; ИММ – индекс массы миокарда; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; УО – ударный объем; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами.

Note: *, statistically significant differences ($p < 0.05$) between the 1st and 2nd groups.

смаиваться в качестве предиктора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в различных популяциях [17]. В то же время данные, касающиеся изучения состояния жесткости аорты и ЛА при ХОБЛ, и характер их взаимного влияния в литературе освещены недостаточно [18, 19].

По данным исследования установлена сильная корреляция показателя лСРПВ с таковым у больных группы риска В и тенденция к связи – с группы риска А (группа В: $\rho = 0,71$; $p = 0,01$; группа А: $\rho = 0,27$; $p = 0,06$). У пациентов группы В показатель лСРПВ коррелировал с оценкой по mMRC (баллы) (группа В: $\rho = 0,51$; $p = 0,041$; группа А: $\rho = 0,29$; $p = 0,047$), обратно коррелировал со значениями ИМТ (группа В: $\rho = -0,56$; $p = 0,04$; группа А: $\rho = 0,22$; $p = 0,07$) и результатами 6-минутного шагового теста (6-МШТ) (группа В: $\rho = -0,64$; $p = 0,01$; группа А: $\rho = 0,41$; $p = 0,04$), а также с увеличением оценки по САТ (группа В: $\rho = 0,62$; $p = 0,01$; группа А: $\rho = 0,37$; $p = 0,06$). Установлена сильная корреляция показателя лСРПВ со степенью бронхиальной обструкции, ФВ и конечного диастолического объема ПЖ, ДЛА_{ср} у пациентов группы В, и умеренной силы корреляция – у пациентов группы риска А. Аналогичные данные получены G.R.Stevens et al., в работе которых установлена взаимосвязь между дисфункцией ПЖ, ЛАГ и увеличением жесткости стенки ЛА [20].

При анализе результатов лекарственной терапии за анализируемый 3-летний период необходимо отметить тенденцию к снижению ДЛА_{ср} у пациентов 2-й группы, получавших комбинацию ДДБА + ДДАХП ($23,5 \pm 7,1$ мм рт. ст. vs $26,7 \pm 7,3$ мм рт. ст.; $p > 0,05$), достигающую статистической значимости у больных, принимавших статины ($22,1 \pm 6,9$ мм рт. ст. vs $26,9 \pm 7,2$ мм рт. ст.; $p < 0,05$). В программу реабилитации больных были включены структурированные и контролируемые физические тренировки, в т. ч. с использованием шагометров и акселерометров, отказ от курения, нормализация питательного статуса и самообразование (обучение методам энергосбережения и стратегии управления стрессом).

Оценить эффективность тройной бронхолитической терапии не удалось по причине недостаточного числа пациентов.

Обсуждение

По результатам настоящего исследования показано снижение диастолической функции ПЖ, диагностируемое у каждого 3-го пациента группы риска А и > 50 % пациентов группы риска В. Это предполагает ранее вовлечение в патологический процесс ПЖ при отсутствии повышенного ДЛА_{ср}. В то же время даже небольшое увеличение ДЛА_{ср} (≤ 25 мм рт. ст.) способствует существенному адаптивному увеличению толщины стенки ПЖ, его дилатации и развитию ДД [21]. Подъем ДЛА_{ср} в покое > 25 мм рт. ст. является поздним маркером процесса ремоделирования правых отделов сердца. В рамках VI Всемирного симпозиума по легочной гипертензии (2018) [8] рабочей группой G.Simonneau et al. предложено пересмот-

реть гемодинамическое определение ЛАГ и снизить порог от ≥ 25 до > 20 мм рт. ст. [22]. Хотя данные о том, что ДЛА_{ср.} > 20 мм рт. ст. независимо связано с увеличением летальности, известны уже несколько лет, рекомендации по лечению этих пациентов до достижения ДЛА_{ср.} ≥ 25 мм рт. ст. до сих пор отсутствуют. Несмотря на то, что, согласно общепринятой точки зрения, повышение давления в ЛА ведет к адаптивному ремоделированию ПЖ, по данным ряда последних исследований продемонстрировано, что гипертрофия ПЖ при ЛАГ может иметь дезадаптивный характер и являться предиктором летального исхода [23, 24].

По результатам работы исследователей университета Данди (Великобритания) [12, 17, 25], в течение длительного времени изучающих проблему легочной гипертензии при ХОБЛ, зафиксировано увеличение лСРПВ, преобладание ДД ПЖ, но не обнаружено связи между увеличением лСРПВ и гипертрофией ПЖ. Также отсутствует определение зависимости между аортальной и легочной СРПВ, что позволило предположить двойной подход к лечению — бронхолитическая терапия для воздействия на ЛА и терапия, направленная на уменьшение жесткости аорты и гипертрофии ЛЖ.

Аналогичные данные получены в исследовании J.M. Wells et al. [21]. Установлено, что снижение функции ПЖ коррелирует со снижением ОФВ₁, гиперинфляцией, распространенностью эмфиземы и снижением ТФН, определяемом при помощи 6-МШТ, но расширение ЛА не связано с увеличением массы миокарда ПЖ.

Отсутствие выраженной связи между увеличенной жесткостью стенки ЛА и ремоделированием правых отделов сердца (при ДЛА_{ср.} < 20 мм рт. ст.) предполагает, по мнению ряда авторов, участие других патогенетических механизмов воздействия на ПЖ, таких как гиперинфляция легких, системное воспаление и эндотелиальная дисфункция [15, 16, 20].

Хотя причина увеличения жесткости стенки ЛА при ХОБЛ до сих пор является предметом дискуссии, по данным большинства работ сообщается о взаимосвязи повышенной ригидности ЛА с перестройкой фибробластов, гладкомышечных и эндотелиальных клеток, системным воспалением [26, 27].

По данным исследования обнаружена ассоциация между аортальной СРПВ и соотношением масса / объем ЛЖ, последний является ранним маркером концентрического гипертрофического ремоделирования миокарда, что хорошо изучено для популяции больных с патологией сердечно-сосудистой системы, но недостаточно изучено у больных ХОБЛ и, возможно, объясняет системные сердечно-сосудистые события.

По-видимому, различие полученных результатов объясняется различиями контингентов обследованных пациентов, т. к. лица с сердечно-сосудистой патологией были исключены.

В настоящее время специфическая терапия для ЛГ, ассоциированной с заболеваниями легких, отсутствует [8]. Терапия с помощью обычных вазоди-

лататоров, таких как блокаторы кальциевых каналов, не рекомендуется, т. к. при их использовании может нарушиться газообмен в связи с ингибированием гипоксической легочной вазоконстрикции и недостаточной эффективностью после длительного применения [9, 21]. До сих пор не существует никаких доказательств, полученных по результатам рандомизированных контролируемых исследований, что применение препаратов при ЛАГ приведет к улучшению симптомов или увеличению продолжительности жизни больных с заболеваниями легких [9, 28]. Классификация ABCD (GOLD, 2019) применяется только на этапе начальной терапии у первично-наивных пациентов с дальнейшей ориентацией на выраженность одышки и наличия обострений, что, собственно, и определяет группы риска обострений. Наличие ЛАГ у пациентов группы риска В (GOLD, 2019) предполагает дополнительную причину одышки с назначением комбинации ДДБА + ДДАХП и обязательным включением в комплекс терапии программ легочной реабилитации. Вопрос о включении статинов в лекарственную терапию больных ХОБЛ требует дальнейшего изучения, т. к. у наблюдаемых пациентов статины назначались с учетом сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы. Исследования новых методов лечения, направленных на звенья патогенеза ЛАГ, включая генетические и эпигенетические мутации, изменения метаболизма, гормональный фон, системное воспаление, оксидативный стресс, продолжают-ся [28].

Заключение

Таким образом, показано, что у больных ХОБЛ группы риска А (GOLD, 2019) определяются пограничные показатели ДЛА_{ср.} с развитием ДД ПЖ и ЛЖ. Прогрессирование гемодинамических нарушений связано с утяжелением клинических проявлений и дыхательных расстройств у пациентов группы риска В. Адекватная бронхолитическая терапия с учетом группы ABCD (GOLD, 2019) является основой коррекции гемодинамических нарушений в ПЖ и ЛА. Для определения степени влияния жесткости легочной артерии на тяжесть течения и летальность при ХОБЛ, оцениваемой по данным МРТ, необходимы дальнейшие исследования.

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> [Accessed: May, 2019].
2. World Health Organization. The top 10 causes of death. Updated: May 24, 2018. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Accessed: May, 2019].
3. Gomez-Arroyo J., Santos-Martinez L.E., Aranda A. et al. Differences in right ventricular remodeling secondary to

- pressure overload in patients with pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (5): 603–606. DOI: 10.1164/rccm.201309-1711LE.
4. Tannus-Silva D.G.S., Rabahi M.F. State of the art review of the right ventricle in COPD patients: It is time to look closer. *Lung.* 2017; 195 (1): 9–17. DOI: 10.1007/s00408-016-9961-5.
5. Washko G.R., Nardelli P., Ash S.Y. et al. Arterial vascular pruning, right ventricular size, and clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: A longitudinal observational study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (4): 465–461. DOI: 10.1164/rccm.201811-2063OC.
6. Vonk Noordegraaf A., Chin K.M., Haddad F. et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1801900. DOI: 10.1183/13993003.01900-2018.
7. Xia Y.J., Sun H.Y., Jiang L., Wang Y.Y. et al. Evaluation of the effects of right ventricular pressure load on left ventricular myocardial mechanics in patients with chronic obstructive pulmonary disease by ultrasound speckle tracking imaging. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018; 22 (15): 4949–4955. DOI: 10.26355/eurrev_201808_15634.
8. Olschewski H., Behr J., Bremer H. et al. Pulmonary hypertension due to lung diseases: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int. J. Cardiol.* 2018; 272 (Suppl.): 63–68. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.043.
9. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015. *Российский кардиологический журнал.* 2016; (5): 5–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64. / Galie N., Humbert M., Vachiery J. et al. [2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2016; (5): 5–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64 (in Russian).
10. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 16 (3): 233–271. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
11. Wentland A.L., Grist T.M., Wieben O. Review of MRI-based measurements of pulse wave velocity: a biomarker of arterial stiffness. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2014; 4 (2): 193–206. DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.03.04.
12. Weir-McCall J.R., Liu-Shiu-Cheong P.S.K., Struthers A.D. et al. Disconnection of pulmonary and systemic arterial stiffness in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 1755–1765. DOI: 10.2147/COPD.S160077.
13. Davies J.E., Whinnett Z.I., Francis D.P. Use of simultaneous pressure and velocity measurements to estimate arterial wave speed at a single site in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 290 (2): H878–885. DOI: 10.1152/ajpheart.00751.2005.
14. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20. / Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
15. Palau-Caballero G., Walmsley J., Van Empel V. et al. Why septal motion is a marker of right ventricular failure in pulmonary arterial hypertension: mechanistic analysis using a computer model. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017; 312 (4): H691–700. DOI: 10.1152/ajpheart.00596.2016.
16. Haddad F., Guilhaire J., Skhiri M. et al. Septal curvature is marker of hemodynamic, anatomical, and electromechanical ventricular interdependence in patients with pulmonary arterial hypertension. *Echocardiography.* 2014; 31 (6): 699–707. DOI: 10.1111/echo.12468.
17. Weir-McCall J.R., Struthers A.D., Lipworth B.J., Houston J.G. The role of arterial stiffness in COPD. *Respir. Med.* 2015; 109 (11): 1381–1390. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.06.005.
18. Rafikova O., Al Ghouleh I., Rafikov R. Focus on early events: Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension development. *Antioxid. Redox. Signal.* 2019; 31 (13): 933–953. DOI: 10.1089/ars.2018.7673.
19. Tuleta I., Farrag T., Busse L. et al. High prevalence of COPD in atherosclerosis patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3047–3053. DOI: 10.2147/COPD.S141988.
20. Stevens G.R., Garcia-Alvarez A., Sahni S. et al. RV dysfunction in pulmonary hypertension is independently related to pulmonary artery stiffness. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2012; 5 (4): 378–387. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.11.020.
21. Wells J.M., Iyer A.S., Rahaghi F.N. et al. Pulmonary artery enlargement is associated with right ventricular dysfunction and loss of blood volume in small pulmonary vessels in chronic obstructive pulmonary disease. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 8 (4): e002546. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002546.
22. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.
23. Simpson C.E., Damico R.L., Kolb T.M. et al. Ventricular mass as a prognostic imaging biomarker in incident pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (4): 1802067. DOI: 10.1183/13993003.02067-2018.
24. de Man F.S., Handoko M.L., Vonk-Noordegraaf A. The unknown pathophysiological relevance of right ventricular hypertrophy in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (4): 1900255. DOI: 10.1183/13993003.00255-2019.
25. Weir-McCall J.R., Liu-Shiu-Cheong P.S., Struthers A.D. et al. Pulmonary arterial stiffening in COPD and its implications for right ventricular remodelling. *Eur. Radiol.* 2018; 28 (8): 3464–3472. DOI: 10.1007/s00330-018-5346-x.
26. Beck E.M., Hatton N.D., Ryan J.J. Novel techniques for advancing our understanding of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (5): 1900556. DOI: 10.1183/13993003.00556-2019.
27. Cirulis M.M., Ryan J.J. Who's who of pulmonary hypertension: Redefining classification to advance precision care. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2018; 11 (4): e002116. DOI: 10.1161/CIRCGEN.118.002116.
28. Sitbon O., Gombert-Maitland M., Granton J. et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1). pii: 1801908. DOI: 10.1183/13993003.01908-2018.

Поступила 08.12.19
Received: December 08, 2019

Информация об авторах / Author information

Клестер Елена Борисовна — д. м. н., доцент, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (961) 994-16-60; e-mail: klester@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0759-4564>)

Elena B. Klester, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Senior researcher, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (961) 994-16-60; e-mail: klester@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0759-4564>)

Шойхет Яков Нахманович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3852) 68-50-23; e-mail: starok100@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>)

Yakov N. Shoykhet, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department, General Internal Medicine and Hospital Surgery with a course of Additional Professional Education, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3852) 68-50-23; e-mail: starok100@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>)

Балицкая Александра Сергеевна — аспирант кафедры факультетской терапии и профессиональных заболеваний Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (960) 963-23-83; e-mail: alexandra.bessonova2017@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6771-1996>)

Aleksandra S. Balitskaya, postgraduate student, Department of General Internal Medicine and occupational diseases, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (960) 963-23-83; e-mail: alexandra.bessonova2017@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6771-1996>)

Журавлев Кирилл Николаевич — к. м. н., заведующий отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В.Давыдовского» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (926) 286-52-04; e-mail: sasha-bess@mail.ru

Kirill N. Zhuravlev, Candidate of Medicine, Chief of the Division, I.V.Davydovskiy City Clinical Hospital, Moscow Health Department; tel.: (926) 286-52-04; e-mail: sasha-bess@mail.ru

Елыкомов Валерий Анатольевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3852) 68-96-73, e-mail: vaegov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5423-2067>)

Valeriy A. Elykomov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Therapy and General Medical Practice Department with a course of Additional Professional Education, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3852) 68-96-73; e-mail: vaegov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5423-2067>)

Бахарева Ирина Владимировна — к. м. н., главный терапевт-пульмонолог Алтайского края, Министерство здравоохранения Алтайского края; тел.: (3852) 62-65-74; e-mail: terapevt@zdravalt.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1029-5925>)

Irina V. Bakhareva, Candidate of Medicine, Chief Therapist Pulmonologist of Altay Region, Healthcare Ministry of Altay Region; tel.: (3852) 62-65-74; e-mail: terapevt@zdravalt.ru (<https://orcid.org/0000-0003-1029-5925>)

Бочарова Антонина Владимировна — к. м. н., заведующая отделением кардиологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (3852) 68-97-51; e-mail: bocharovaantonina@yandex.ru

Antonina V. Bocharova, Candidate of Medicine, Head of the Cardiology Department, Altay State Territorial Teaching Hospital; tel.: (3852) 68-97-51; e-mail: bocharovaantonina@yandex.ru

Яркова Валентина Григорьевна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтической и факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (922) 473-02-36; e-mail: vgj72@mail.ru

Valentina G. Yarkova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics and General Internal Medicine, Tyumen' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (922) 473-02-36; e-mail: vgj72@mail.ru

Клестер Каролина Владимировна — аспирант кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (962) 796-40-52; e-mail: klesterk@bk (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6156-0090>)

Karolina V. Klester, Postgraduate student, Department of Therapy and General Medical Practice with a course of Additional Professional Education, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (962) 796-40-52; e-mail: klesterk@bk (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6156-0090>)