

© Веклич А.С., Козиолова Н.А., 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-33-42

ОСОБЕННОСТИ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ АНЕМИИ И ЛАТЕНТНОМ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТЕ

А.С. Веклич, Н.А. Козиолова

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Цель: оценить вклад анемии и латентного железодефицита (ЛЖД) в формирование острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДСН) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа в анамнезе. **Материалы и методы:** проведено одномоментное скрининговое клиническое нерандомизированное исследование. Обследовано 98 пациентов с ОДСН согласно критериям включения и невключения, среди которых 47 (48%) больных страдали СД 2 типа. Среди пациентов с нарушением углеводного обмена у 14 (29,8%) пациентов верифицирован анемический синдром. **Результаты:** частота встречаемости анемии среди госпитализированных пациентов с ОДСН на фоне СД 2 типа составила 29,8%, ЛЖД без анемии – 51,5%. Анемический синдром у больных с ОДСН и СД 2 типа был представлен железодефицитной анемией в 85,7% и анемией хронических состояний в 14,3% случаев. У 2/3 пациентов анемия соответствовала умеренной степени тяжести. Относительный риск (ОР) развития ОДСН на фоне СД 2 типа и анемии увеличивается в 2,4 раза, при наличии ЛЖД – в 2,9 раза. Наличие ИБС, инфаркта миокарда в анамнезе, фибрилляции предсердий с ЧСС более 110 ударов в минуту, ренальной дисфункции, высокой активности неспецифического воспаления явились факторами риска формирования ОДСН у пациентов с СД 2 типа и анемией. Наличие гипертрофии левого желудочка у больных с анемией увеличивало риск развития ОДСН в 1,8 раза, наличие ХБП – в 1,7 раза, при увеличении экскреции альбумина/белка с мочой >30 мг/г – в 5,7 раза, при канальцевой дисфункции – в 2,4 раза, при увеличении жёсткости аорты – в 3,5 раза. **Заключение:** распространённость анемии и ЛЖД среди пациентов с ОДСН и СД 2 типа высокая. Данные состояния явились факторами риска развития ОДСН и её прогрессирования. ОДСН у больных СД 2 типа на фоне анемии и ЛЖД характеризовалась более тяжёлым течением, более выраженным поражением органов-мишеней.

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, сахарный диабет 2 типа, анемия

Для цитирования: Веклич А. С., Козиолова Н. А. Особенности острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при анемии и латентном железодефиците. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):33–42. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-33-42

Контактное лицо: Наталья Андреевна Козиолова, nakoziolova@mail.ru

FEATURES OF ACUTE DECOMPENSATION OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH ANEMIA AND LATENT IRON DEFICIENCY

A.S. Veklich, N.A. Koziołova

Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Objective: to assess the contribution of anemia and latent iron deficiency (LID) to the formation of acute decompensation of chronic heart failure (ADHF) in patients with diabetes mellitus (DM) type 2 in history. **Materials and methods:** a one-time screening clinical non-randomized study was conducted. 98 patients with ADHF were examined according to the criteria for inclusion and non-inclusion, among which 47 (48%) patients suffered from type 2 DM. Among patients with impaired carbohydrate metabolism, 14 (29.8%) patients had an anemic syndrome verified. **Results:** the prevalence of anemia among hospitalized patients with ADHF against the background of type 2 DM was 29.8%, LID without anemia – 51.5%. Anemic syndrome in patients with ADHF and type 2 DM was represented by iron deficiency anemia in 85.7% and anemia of chronic conditions in 14.3% of cases. In 2/3 of the patients, anemia corresponded to moderate severity. The relative risk (RR) of the development of ADHF against the background of type 2 DM and anemia increases by 2.4 times, in the presence of LID – by 2.9 times. The presence of coronary artery disease, myocardial infarction in history, atrial fibrillation with a heart rate of more than 110 beats per minute, renal dysfunction, high activity of nonspecific inflammation were risk factors for the formation of

ADHF in patients with type 2 DM and anemia. The presence of left ventricular hypertrophy in patients with anemia increased the RR of the development of ADHF by 1.8 times, the presence of chronic kidney disease – by 1.7 times, with an increase in the excretion of albumin/protein in the urine >30 mg/g – by 5.7 times, with tubular dysfunction – by 2.4 times, with an increase in aortic stiffness – by 3.5 times. **Conclusion:** the prevalence of anemia and LID among patients with ADHF and type 2 DM is high. These conditions were risk factors for the development of ADHF and its progression. ADHF in patients with type 2 DM against the background of anemia and LID was characterized by a more severe course, a more pronounced lesion of the target organs.

Keywords: acute decompensation of heart failure, type 2 diabetes mellitus, anemia.

For citation: Veklich A.S., Kozioleva N.A. Features of acute decompensation of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus with anemia and latent iron deficiency. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):33-42. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-33-42

Corresponding author: Natalya A. Kozioleva, nakozioleva@mail.ru

Введение

При обсуждении проблем формирования острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДСН) в настоящее время одним из дискуссионных вопросов остается вопрос о вкладе анемии и латентного железодефицита (ЛЖД) в развитие данной патологии. Одни авторы считают, что анемия и ЛЖД являются независимыми факторами риска развития ОДСН, другие утверждают, что анемия и ЛЖД – лишь маркеры тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН), которые опосредуют её прогрессирование и способствуют неблагоприятным исходам [1].

Данные о распространённости анемического синдрома среди пациентов с ХСН противоречивы. В литературе встречаются различные показатели частоты встречаемости анемии, диапазон которых варьируется в широких пределах – от 9 до 70% [2]. Вариабельна и частота регистрации ЛЖД. Практически у каждого второго пациента с ХСН выявляется ЛЖД, а среди

госпитализированных по поводу ОДСН его распространённость достигает 80% [3].

На фоне высокой распространённости анемического синдрома у больных с ХСН до сих пор ведётся дискуссия о взаимосвязи между недостаточностью кровообращения, анемией и другими коморбидными состояниями. Ряд авторов выделяет два основных патогенетических механизма развития анемии при сердечной недостаточности – дефицит железа и анемия воспаления (анемия хронических заболеваний) [4].

Анализ отечественной и зарубежной литературы показывает малоизученность вопросов анемии и ЛЖД у пациентов с ОДСН, в том числе на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа [5]. В последнее время появляется информация о том, что тяжесть ХСН, оцениваемая по функциональному классу и уровню NT-proBNP, оказалась мощным и независимым предиктором нарушения обмена железа [6].

Цель исследования – оценить вклад анемии и ЛЖД в формирование ОДСН у пациентов с СД 2 типа в анамнезе.

Таблица 1

Сравнительная оценка показателей анемического синдрома и ЛЖД у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе по группам обследуемых (n=47)

Показатель	Первая группа (ОДСН + СД 2 типа, n=33)	Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа+ анемия, n=14)	p
Гемоглобин, г/л	127,0 [123,0;135,0]	101,0 [87,0; 105,0]	<0,001
Гематокрит, %	38,8 [35,0;42,0]	30,0 [27,0;32,7]	<0,001
Сывороточное железо, мкмоль/л	14,65 [12,71;19,56]	10,87 [3,54;16,57]	< 0,001
ЖД, абс./ %	17/51,5	11/78,6	0,161
ОЖСС, мкмоль/л	68,6[49,4;93,5]	92,5[45,3;128,9]	<0,001
Ферритин, нг/мл	98,3 [19,4;216,2]	78,8[6,0;186,8]	<0,001
Ферритин < 100 нг/мл, абс./%	9/27,3	11/78,6	0,004
Трасферрин, г/дл	219,0 [175,0;298,5]	333,0 [255,0;390,0]	<0,001
КНТЖ, %	24,8[19,4;47,5]	10,8[8,7;29,6]	<0,001
КНТЖ <20%, абс./%	14/42,4	6/42,9	0,768

Примечание: ЖД — железодефицит, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОЖСС — общая железосвязывающая способность, СД — сахарный диабет

Материалы и методы

Исследование было проведено в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. До начала проведения исследования получено одобрение локального Этического комитета. Всеми пациентами до включения в исследование было подписано добровольное информированное согласие.

Проведено клиническое выборочное одномоментное нерандомизированное исследование.

На протяжении 12 месяцев на базе кардиологического отделения многопрофильного лечебно-профилактического учреждения было обследовано 98 пациентов с ОДСН, среди которых 47 (48%) больных страдали СД 2 типа. Среди пациентов с нарушением углеводного обмена у 14 (29,8%) пациентов верифицирован анемический синдром.

Критериями включения в исследование стали ОДСН, ХСН и СД в анамнезе, подписание добровольного информированного согласия.

Критерии невключения были следующие: острая сердечная недостаточность (кардиогенный шок, отёк лёгких), правожелудочковая недостаточность, хроническое лёгочное сердце, острые тромбоэмболические осложнения, расширяющаяся аневризма или диссекция аорты, острые клапанные нарушения (отрыв хорды и т.п.), ОКС, инсульт или транзиторная ишемическая атака, большое хирургическое вмешательство давностью менее месяца, СД 1 типа и другие специфические формы диабета, СД 2 типа, впервые диагностированный, предиабет, травмы сердца, инфекционный эндокардит и некоронарогенные заболевания миокарда, клапанные пороки сердца, острые гепатиты и декомпенсация цирроза печени, терминальная хроническая болезнь почек (ХБП); клиренс креатинина <15 мл/мин. на момент поступления, диализ или трансплантации почек в анамнезе, терминальная печёночная недостаточность (Чайлд-Пью категории C) на момент поступления, нарушения функции щитовидной железы, онкологические заболевания давностью менее 5 лет, отёчный синдром экстракардиальной патологии, B_{12} /фолиево-дефицитные анемии, гипо- и апластические анемии, острые анемии, связанные с кровопотерей, потребность в гемотрансфузионной терапии, лечение препаратами эритропоэтина, лечение препаратами витамина B12 и фолиевой кислоты, специфическое лечение лейкоцитов $<4,5 \times 10^9$ л, снижение лимфоцитов $<24\%$, снижение тромбоцитов $<100 \times 10^9$ л, необходимость в проведении дифференциального диагноза анемии, деменция и психические забо-

левания, препятствующие подписанию информированного согласия.

Регистрация пациентов осуществлялась последовательно. Полное клиническое обследование включенных больных проводилось в течение 24–48 часов с момента поступления в стационар.

Диагностика ОДСН и ХСН в анамнезе проводилась в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества, Российского Общества специалистов по сердечной недостаточности, Европейского общества кардиологов (2016, 2018, 2020, 2021).

СД 2 типа в анамнезе верифицировали по данным официальных медицинских документов пациентов в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения и Российской ассоциации эндокринологов (1999, 2006, 2019).

Верификация анемии проводилась по показателям гемоглобина и гематокрита в крови в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (2011); наличие ЛЖД подтверждали снижением уровня ферритина <100 нг/мл или при показателях ферритина 100–299 нг/мл в сочетании с коэффициентом насыщения трансферрина железом (КНТЖ) $<20\%$ (Консенсус Европейского общества кардиологов, 2018).

Согласно дизайну исследования, было обследовано 47 больных с ОДСН, ХСН и СД 2 типа в анамнезе, которые в зависимости от наличия или отсутствия железодефицитной анемии или анемии хронических состояний были разделены на две группы: в первую группу были включены 33 (70,2%) больных без признаков анемического синдрома, во вторую группу – 14 (29,8%) пациентов, у которых была верифицирована анемия.

Для комплексной оценки степени выраженности клинического застоя использовались различные шкалы, такие как шкала клинической оценки застоя консенсусного документа Ассоциации специалистов по сердечной недостаточности ЕОК (HFA) [7], шкала застоя Composite congestion score [8], шкала Orthodema [9].

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) проведена оценка функционально-структурных изменений сердца с использованием прибора VIVID 7 (GE Healthcare, США) по стандартной методике, принятой Российским и международными обществами по эхокардиографии.

N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP) в крови определяли методом иммуноферментного анализа ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader ("Biochrom Ltd.", Великобритания) с использованием набора реагентов «Nt-proBNP – ИФА – БЕСТ» (Россия, Новосибирск). Для диагностики ОДСН независимо от наличия

Таблица 2

Сравнительная факторов риска и коморбидной патологии больных с ОДСН и СД 2 типа в зависимости от наличия/отсутствия анемии по группам у обследуемых (n=47)

Показатель	Первая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=33)	Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа + анемия, n=14)	p
Возраст, лет	73,03±11,34	73,71±9,17	0,990
Пол, м/ж, абс./%	13/20 (39,39/60,61)	2/12 (14,29/85,71)	0,092/0,178
Курение, абс./%	11(33,33)	1 (7,14)	0,060
ИМТ кг/м ²	33,42±8,10	29,85±5,21	0,283
Ожирение ИМТ>30 кг/м ² , абс./%	18/54,5	6/42,9	0,464
Длительность ХСН, лет	2,0[2,0;3,0]	2,5[2,0;5,0]	0,497
Средний ФК ХСН до госпитализации	3,0 [3,0;4,0]	3,0 [3,0;4,0]	0,283
Длительность СД 2 типа, лет	10,0[5,0;12,50]	12,0[8,0;15,0]	0,087
Гипогликемии в анамнезе, абс./%	4/12,1	5/35,7	0,141
ГБ, абс./%	33/100,0	14/100,00	0,999
Гипертонический криз при поступлении, абс./%	8/24,24	3/21,43	0,835
ИБС, абс./%	20/60,6	14/100,0	0,017
ОКС в анамнезе, абс./%	19/57,6	11/78,6	0,300
ИМ в анамнезе, абс./%	11/33,3	10/71,43	0,038
КШ в анамнезе, абс./%	5/15,15	2/14,28	0,940
ЧКВ в анамнезе, абс./%	5/15,15	2/14,28	0,940
Атеросклероз артерий нижних конечностей, абс./%	14/42,4	7/50,0	0,876
ТЭЛА в анамнезе, абс./%	3/9,09	2/14,28	0,598
ФП в анамнезе, абс./%	21/63,63	9/64,29	0,967
ФП при ЧСС >110 уд./мин при поступлении, абс./%	8/24,24	9/64,29	0,009
ТИА, инсульт в анамнезе, абс./%	11/33,33	2/14,28	0,182
ХБП 3–4 стадии в анамнезе, абс./%	7/21,2	8/57,1	0,130
ХОБЛ в анамнезе, абс./%	16/48,48	4/28,57	0,207
Обострение ХОБЛ на момент госпитализации, абс./%	3/9,09	1/7,14	0,827
БА, абс./%	6/18,18	0/0	0,710
Острые воспалительные заболевания, абс./%	4/12,12	3/21,43	0,413
Наличие анемии в анамнезе, абс./%	7/21,21	9/64,28	0,005

Примечание: БА — бронхиальная астма, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких.

Таблица 3

Сравнительная оценка клинических характеристик, данных эхокардиографии больных с ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе по группам обследуемых в зависимости от наличия/отсутствия анемии у обследуемых (n=47)

Показатель	Первая группа (ОДСН + СД 2 типа, n=33)	Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа + анемия, n=14)	p
Фенотип «влажный-теплый», абс./ %	17/51,5	13/92,6	0,019
Шкала оценки клинического состояния (ШОКС), балл	9,0[7,0;10,0]	10,0[8,0;10,0]	0,018
Шкала клинической оценки застоя (Composite congestion score), балл	4,0[3,0;5,0]	5,0[4,0;5,0]	0,006
Шкала выраженности периферических отеков, балл	2,0[1,0;3,0]	3,0[2,0;3,0]	0,018
Оценка ортопноэ по количеству подушек (шкала Orthodema), балл	2,0[2,0;4,0]	2,0[2,0;4,0]	0,312
Шкала клинической оценки застоя консенсусного документа HFA, балл	4,0[3,0;6,0]	5,0[4,0;7,0]	0,041
ЧСС в покое, уд./мин.	89,30±22,40	109,21±19,88	0,005
ЧДД в покое, дых/ми	18,82±1,84	20,71±2,30	0,021
SpO ₂ , %	93,96±2,43	91,78±3,55	0,043
ФВ, %	46,33±11,41	49,92±10,01	0,175
ФВ ЛЖ >50%, абс./%	13/39,4	7/50,0	0,727
ФВ ЛЖ 40-49%, абс./%	13/39,39	4/28,57	0,481
ФВ ЛЖ <40%, абс./%	7/21,21	3/21,43	0,987
ММЛЖ, г	276,0[243,0;335,0]	298,0[256,0;349,0]	0,041
ИММЛЖ, г/м ²	139,0[119,0;166,0]	146,0[127,0;184,0]	0,045
ИММЛЖ>115 г/м ² у муж, >95 г/м ² у жен, абс./ %	10/30,3	5/35,7	0,716
ИММЛЖ, г/м ² , 7	45,5[32,8;54,0]	48,22[35,12;61,32]	0,032
ИММЛЖ>50 г/м ² , 7 у муж, >47 г/м ² , 7 у жен, абс./ %	6/18,2	7/50,0	0,061
ГЛЖ, абс./%	16/48,5	12/85,7	0,041
Е/е' среднее	13,2 [4,4; 16,1]	14,7[9,2;18,0]	<0,001
Е/е' среднее > 14, абс./ %	13/39,4	9/64,3	0,214
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	34, 6[28,2;41,5]	33,9 [25,3; 40,0]	0,733
Объем ЛП /ППТ более 34 мл/м ² , абс./%	16/48,5	6/42,9	0,974
NT-proBNP, пг/мл	2095 [1660;2463]	3260 [1919;6375]	0,047

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ППТ — площадь поверхности тела, СД — сахарный диабет, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧДД — частота дыхательных движений, SpO₂ — насыщение кислородом артериальной крови, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, Е — максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка, е' среднее — средняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана.

фибрилляции предсердий считали показатель NT-proBNP >450 пг/мл для больных младше 50 лет, >900 пг/мл — для больных в возрасте 50–75 лет и >1800 пг/мл — для больных старше 75 лет.

Диагноз ХБП верифицировали в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012).

Для оценки клубочковой фильтрации почек, кроме сывороточного креатинина, определяли концентрацию цистатина С в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader ("Biochrom Ltd.", Великобритания) с использо-

ванием набора реагентов «Цистатин С – ИФ-БЕСТ» («Вектор Бест», Россия, Новосибирск).

Для оценки функции почечных канальцев определяли концентрацию липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin – NGAL) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader ("Biochrom Ltd.", Великобритания) с использованием набора «NGAL ELISA TEST KIT» («Nucult Biotech», Нидерланды).

Функциональное состояние артерий определялось с помощью прибора «Arteriograph 24 Tensiomed» (Венгрия).

Таблица 4

Сравнительная оценка показателей углеводного обмена, неспецифического воспаления, функционального состояния почек, артериальной стенки у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от наличия/отсутствия анемии по группам обследуемых (n=47)

Показатель	Первая группа (ОДСН + СД 2 типа, n=33)	Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа+ анемия, n=14)	p
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	103,0[98,0;116,0]	117,5[102,0;166,0]	0,048
СКФcre (CKD-EPI), мл/мин1,73м ²	50,0[46,0;68,0]	41,0[27,0;60,0]	0,004
СКФcre <60 мл/мин1,73м ² , абс./%	18/54,5	12/85,7	0,089
Цистатин С, мкг/мл	1,53 [1,38;1,77]	2,01[1,53;2,14]	0,038
СКФcys, мл/мин/1,73м ²	39,5 [35,0;56,5]	36,5[24,5;48,0]	0,029
СКФcys <60 мл/мин1,73м ² , абс./%	23/69,7	13/92,9	0,181
NGAL, нг/мл	83,62[20,99;96,53]	98,39[24,70;128,83]	0,003
NGAL > 106 нг/мл, абс./%	9/27,3	9/64,3	0,040
UACR, мг/г	29,6[24,0;221,6]	78,2[56,4;301,4]	<0,001
UACR > 30 мг/г, абс./%	10/30,3	10/71,4	0,023
ХБП (KDIGO), абс./%	18/54,5	13/92,8	0,028
СОЭ, мм/ч	17,5 [8,5;27,0]	22,0 [10,0;40,0]	0,480
С-реактивный белок, мг/л	8,0 [2,0;26,4]	18,1 [8,0;77,5]	0,029
С-реактивный белок >10 мг/л, абс./%	11/33,3	12/85,7	0,004
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,6 [6,9;9,1]	7,8 [5,9;13,1]	0,674
Глюкоза плазмы натощак < 6 ммоль/л, абс./%	2/6,1	5/35,7	0,031
Стойкая гипергликемия >10 ммоль/л в первые сутки, абс./%	3/9,09	5/35,71	0,072
HbA1c, %	7,6 [6,1;8,1]	9,0 [8,8;10,3]	<0,001
Целевой уровень HbA1c, %, абс./%	17/51,5	2/14,3	0,041
SPBao, мм.рт.ст.	115,0[101,0;143,0]	124,0[109,0;160,0]	0,324
AIХао, %	21,8 [9,5;33,3]	42,3 [21,5;71,8]	0,011
PWVao, м/с	7,4 [6,3;9,1]	9,4[7,8;10,1]	0,009
PWVao > 7,8 м/с, абс./%	8/71,2	12/87,5	0,001

Примечание: ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СД — сахарный диабет, СКФcre — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по уровню креатинина, СКФcys — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по уровню цистатина, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ХБП — хроническая болезнь почек, AIХао — индекс аугментации в аорте, CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based, HbA1c — гликированный гемоглобин, NGAL — липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов, PWVao — скорость пульсовой волны в аорте, SBPao — центральное артериальное давление, UACR — Urine Albumin-to-Creatinine Ratio.

Статистическую обработку осуществляли при помощи программы STATISTICA 12.0. Расчет размера выборки осуществлялся с помощью online-калькуляторов расчёта ошибки выборки и расчёта достаточного размера выборки [https://www.aatc.top/raschet-oshibki-vyborki]. При проведении статистической обработки данных и проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05. Нормальность распределения оценивалась с применением критериев Колмогорова-Смирнова

и Шапиро-Уилка. В виде средних арифметических и среднеквадратических отклонений среднего ($M \pm SD$) или медианы, нижнего и верхнего квартилей (Med []) были представлены количественные признаки. Проведён расчёт абсолютной частоты проявления признака, частоты проявления признака в процентах (%) для качественных признаков. Статистическая обработка материала для показателей, распределение которых отлично от нормального, проводилась с использованием критерия Мана-Уитни для количественных показателей;

для оценки качественных показателей использовался критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность или критерий Фишера при $p < 0,05$. Исследование взаимосвязи между количественными признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. Предложенный А.А. Чупровым коэффициент взаимной сопряжённости был использован для оценки взаимосвязи качественных признаков. Интерпретация полученных значений статистических критериев взаимосвязи проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$. Отношения шансов (ОШ) и относительный риск (ОР), 95% доверительный интервал (ДИ) для этих показателей были определены с помощью построения таблиц сопряжённости.

Результаты

В табл. 1 продемонстрированы особенности анемического синдрома и ЛЖД у больных ОДСН с анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

Частота встречаемости анемии у больных ОДСН и СД 2 типа составила 29,8%, из них у 2 (14,3%) больных анемия хронических состояний. В группе больных без анемии у 17 (51,5%) пациентов был определен ЛЖД без анемии.

У больных с ОДСН и анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе средние значения гемоглобина ($p < 0,001$), гематокрита ($p < 0,001$), сывороточного железа ($p < 0,001$), ферритина ($p < 0,001$), коэффициента НТЖ ($p < 0,001$) были статистически значимо ниже, а коэффициенты ОЖСС ($p < 0,001$) и трансферрина ($p < 0,001$) – выше, чем в группе больных без анемического синдрома. Статистически значимых различий между группами не было выявлено по частоте ЖД и КНЖТ $< 20\%$ ($p = 0,161$ и $p = 0,768$ соответственно).

При проведении корреляционного анализа были получены прямые, сильной степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи частоты развития анемии (коэффициент Чупрова 0,404; $p < 0,05$), выявления ферритина < 100 нг/мл (коэффициент Чупрова 0,474; $p < 0,05$) с частотой развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

В табл. 2 приведены данные анамнеза пациентов с ОДСН при СД 2 типа на фоне выявленной анемии при госпитализации.

По данным табл. 2 видно, что развитию ОДСН в группе пациентов с верифицированной анемией статистически чаще способствовали ИБС и инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе ($p = 0,017$ и $p = 0,038$ соответственно), а также на-

личие фибрилляции предсердий (ФП) с ЧСС при поступлении более 110 уд./мин. ($p = 0,025$).

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, сильной и средней степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи частоты ИБС (коэффициент Чупрова 0,403; $p < 0,05$) и ИМ в анамнезе (коэффициент Чупрова 0,350; $p < 0,05$), ФП с ЧСС > 110 уд./мин. при поступлении (коэффициент Чупрова 0,381; $p < 0,05$) с частотой развития ОДСН у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

В табл. 3 представлена сравнительная оценка клинических и эхокардиографических характеристик пациентов, соответствующих ОДСН, в зависимости от наличия/отсутствия у них анемического синдрома.

Частота развития и степень выраженности симптомов застоя по трём шкалам выше среди пациентов с ОДСН и анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в сравнении с больными без анемического синдрома. Показатели ЧСС и ЧДД во второй группе статистически значимо выше в сравнении с первой группой ($p = 0,005$ и $p = 0,021$ соответственно), преобладает гемодинамический фенотип «влажный/теплый» (92,6%) ($p = 0,019$). SpO_2 в группе с подтверждённой анемией была статистически значимо ниже в сравнении с группой без анемического синдрома ($p = 0,043$).

У 78,6% больных второй группы определена промежуточная и сохраненная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) без статистически значимых различий между группами ($p = 0,481$ и $p = 0,727$ соответственно). В группе больных ОДСН и анемией были статистически значимо выше показатели ММЛЖ ($p = 0,041$), ИММЛЖ ($p = 0,045$ и $p = 0,032$ соответственно), частоты выявления ГЛЖ ($p = 0,041$), выраженность ДД ЛЖ ($p < 0,001$), концентрация Nt-proBNP в крови ($p = 0,047$).

При проведении корреляционного анализа была получена прямая, средней степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь частоты ГЛЖ (коэффициент Чупрова 0,227; $p < 0,05$) и концентрации калия в крови > 5 ммоль/л (коэффициент Чупрова 0,347; $p < 0,05$) с частотой развития ОДСН у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

Некоторые лабораторные и инструментальные показатели, отражающие степень нарушения углеводного обмена, неспецифического воспаления, а также функциональное состояние органов-мишеней у пациентов с ОДСН по группам сравнения проанализированы в табл. 4.

При наличии анемии у пациентов с ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа отмечаются статистически значимо более высокие показатели сывороточного креатинина ($p = 0,048$) и цистатина

С в крови ($p=0,038$) и, соответственно, более низкая СКФ_{cre}, основанная на определении креатинина ($p=0,004$), и СКФ_{cys}, основанная на определении цистатина С ($p=0,029$). Экскреция альбумина/белка с мочой, определённая по показателю UACR в утренней порции мочи ($p < 0,001$), а также частота её регистрации >30 мг/г ($p=0,023$) были статистически значимо выше в группе больных с анемией в сравнении с группой пациентов без анемического синдрома. Канальцевая дисфункция, оценённая по концентрации NGAL в крови, более выражена у пациентов второй группы. Уровень NGAL ($p=0,003$) и частота его регистрации более 106 нг/мл ($p=0,040$) были статистически значимо выше в группе пациентов с ОДСН и анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в сравнении с группой пациентов без анемического синдрома. В целом частота встречаемости ХБП, определяемой в соответствии с диагностическими критериями KDIGO, у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе выявляется статистически чаще у больных с анемией и составляет 92,8%, в сравнении с пациентами без анемического синдрома (54,5%, $p=0,028$).

АIXa₀ у пациентов с ОДСН на фоне СД 2 типа и анемии был статистически значимо выше и почти в 2 раза превосходит значения данного показателя в сравнении с группой больных без анемического синдрома ($p=0,011$). PWV_{a0} и её частота регистрации $>7,8$ м/с также были статистически значимо выше во второй группе, чем в первой группе ($p=0,009$ и $p=0,001$ соответственно).

У больных ОДСН и анемией статистически значимо выше уровень HbA1c ($p < 0,001$), частота глюкозы плазмы крови натощак <6 ммоль/л ($p=0,031$) и ниже частота достижения целевого уровня HbA1c ($p=0,041$) в сравнении с группой больных без анемического синдрома.

У больных ОДСН и анемией статистически значимо выше концентрация С-реактивного белка в крови в сравнении с пациентами без анемического синдрома ($p=0,029$).

При проведении корреляционного анализа были получены прямые, сильной и средней степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи частоты уровня гликемии натощак <6 ммоль/л (коэффициент Чупрова 0,381; $p < 0,05$), недостижения целевого уровня HbA1c (коэффициент Чупрова 0,324; $p < 0,05$), увеличения С-реактивного белка >10 мг/л (коэффициент Чупрова 0,429; $p < 0,05$), частоты верификации ХБП, определяемой по диагностическим критериями KDIGO, (коэффициент Чупрова 0,370; $p < 0,05$), UACR >30 мг/г (коэффициент Чупрова 0,380; $p < 0,05$), NGAL >106 нг/мл (коэффициент Чупрова 0,348; $p < 0,05$) и регистра-

ции PWV_{a0} $>7,8$ м/с (коэффициент Чупрова 0,569; $p < 0,05$) и с частотой развития ОДСН у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

При развитии анемии у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе ОШ и ОР развития ОДСН увеличиваются в 5,6 (95% ДИ 1,1; 14,9) и 2,4 (95% ДИ 1,5; 3,9) раза соответственно, снижение концентрации ферритина менее 100 нг/мл в 9,8 (95% ДИ 1,9; 58,3) и 2,9 (95% ДИ 1,4; 4,5) раза соответственно. ИМ в анамнезе у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа увеличивает ОШ и ОР развития ОДСН в 5,0 (95% ДИ 1,1; 24,9) и 2,1 (95% ДИ 1,0; 3,5) раза, наличие ФП при поступлении, при ЧСС >110 ударов в минуту – в 5,6 (95% ДИ 1,2; 27,7) и 2,7 (95% ДИ 1,1; 5,3) раза, ХБП – в 10,8 (95% ДИ 1,2; 251,1) и 1,7 (95% ДИ 1,1; 1,9) раза соответственно.

ОШ и ОР развития ОДСН у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе при наличии гликемии натощак менее 6 ммоль/л увеличиваются в 8,6 (95% ДИ 1,2; 79,3) и 5,9 (95% ДИ 1,1; 42,2) раза соответственно, недостижение целевого уровня HbA1c – в 6,3 (95% ДИ 1,1; 48,8) и 3,6 (95% ДИ 1,0; 21,8) раза, увеличение концентрации С-реактивного белка более 10 мг/л – в 12,0 (95% ДИ 2,0; 94,5) и 2,6 (95% ДИ 1,4; 3,4) раза соответственно, увеличение показателя UACR >30 мг/г – в 5,7 (95% ДИ 1,2; 29,1) и 2,4 (95% ДИ 1,1; 4,0) раза, NGAL >106 нг/мл – в 4,8 (95% ДИ 1,1; 23,0) и 2,4 (95% ДИ 1,0; 4,5) раза соответственно.

Развитие ГЛЖ увеличивает ОШ и ОР развития ОДСН у пациентов с анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в 6,4 (95% ДИ 1,1; 48,8) и 1,8 (95% ДИ 1,0; 2,2) раза соответственно, при регистрации PWV_{a0} $>7,8$ м/с – в 18,7 (95% ДИ 2,9; 155,8) и 3,5 (95% ДИ 1,8; 5,0) раза соответственно.

Обсуждение

Распространённость анемии и ЛДЖ среди пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар по поводу ОДСН на фоне СД 2 типа, достаточно высока. В нашей работе каждый третий пациент имел анемию, причем в 80% случаев – по причине железодефицита, а ЛЖД был выявлен у каждого второго больного. Некоторые источники демонстрируют схожие данные. В исследовании Silverberg, D. S. et al. частота встречаемости анемии несколько выше, составляя примерно 40% [10]. Rizzo C. et al. в своей работе подтвердили наши данные о распространённости ЛЖД [11]. Результаты большого наблюдательного исследования показали, что ЛЖД более распространён среди пациентов ХСН на фоне СД 2 типа [12].

Среди причин ОДСН у пациентов с ХСН и СД 2 типа на фоне анемии в нашей работе статистически значимо чаще становились ИБС и перенесенный ИМ, наличие ФП с ЧСС более 110 уд./мин. в момент поступления. Muzzarelli S et al. установили, что среди пожилых пациентов с ХСН снижение уровня гемоглобина только на 1 г/дл приводит к увеличению риска смерти от кардиальных причин на 28%, риска развития острого ИМ, острого коронарного синдрома и необходимости проведения ЧКВ на 23% [13]. Наряду с СД и анемией, фибрилляция предсердий повышает риск не только заболеваемости ХСН, но и смертности [14].

В нашем исследовании выявлены статистически значимые высокой степени прямые и обратные взаимосвязи уровня Nt-proBNP в сыворотке крови с трансферрином и ферритином соответственно. Уровень сывороточного железа также оказался значительно ниже в группе пациентов с ОДСН, СД 2 типа и анемией. В исследовании Klip I. T. с соавторами было установлено, что женский пол, более высокий класс ХСН по NYHA, высокие уровни мозгового натрийуретического пептида и анемия являлись независимыми предикторами железодефицита среди пациентов с ХСН. Авторы сообщают, что чем выше уровень Nt-proBNP при наличии СД и анемии, тем ниже уровень сывороточного железа и ферритина, а уровень насыщения трансферрином составляет менее 20% [15].

В исследовании мы выявили признаки системного воспаления у пациентов с ОДСН, СД 2 типа и анемией. Согласно нашим данным, среди данной когорты больных уровень СОЭ и СРБ выше, чем у пациентов без анемического синдрома. Эти данные подтверждаются результатами когортного исследования, в котором у пациентов с ОДСН и анемией уровень С-реактивного белка был выше, в сравнении с неанемичными пациентами [16], а наличие признаков системного воспаления у пациентов с анемией и ХСН имеет худший прогноз относительно сердечно-сосудистых рисков [17].

Нами установлено, что пациенты с ОДСН, нарушением углеводного обмена в анамнезе и анемией при госпитализации имеют более высокие значения гликемии и уровня гликированного гемоглобина. В литературе имеется объяснение этому феномену. Так дефицит железа в организме способствует изменению структуры клеточного гемоглобина, вызывает перекисное окисление, тем самым ускоряя его гликирование [18].

В литературе представлены данные о влиянии хронического анемического синдрома на структурно-функциональную перестройку сердца. В нашей работе у пациентов с ОДСН

и сопутствующим анамнезом СД 2 типа на фоне анемии статистически значимо чаще регистрируются повышенные значения ММЛЖ и ИММЛЖ. Эти данные подтверждаются исследованием Park S. K. et.al., в котором авторы установили обратную зависимость между уровнем гемоглобина и ГЛЖ [19]. Так, показатели ГЛЖ снижались по мере повышения уровня гемоглобина, причем как у лиц мужского, так и у лиц женского пола.

Отметим, что при анализе результатов обследования в группе пациентов с анемией диастолическая дисфункция была статистически значимо более выражена. Литературные источники подтверждают наше наблюдение: при увеличении дефицита железа в организме возрастает и распространенность ДД ЛЖ среди пациентов [20].

Ретроспективное исследование Karakoyun I. et al. показало, что уровень натрийуретических пептидов (НУП) статистически значимо отрицательно коррелирует с тяжестью анемии, а более высокий уровень НУП достоверно связан с более низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [21]. В нашей работе фильтрационная функция почек, оцененная по уровню креатинина и цистатина С с последующим расчётом СКФ, оказалась значительно ниже в подгруппе пациентов с анемией.

Заключение

Частота встречаемости анемии среди госпитализированных пациентов с ОДСН на фоне СД 2 типа составила 29,8%, ЛЖД без анемии – 51,5%. Анемический синдром у больных с ОДСН и СД 2 типа представлен железодефицитной анемией в 85,7% и анемией хронических состояний в 14,3% случаев. У 2/3 пациентов анемия соответствует умеренной степени тяжести. ОР развития ОДСН на фоне СД 2 типа и анемии увеличивается в 2,4 раза, при ЛЖД – в 2,9 раза. Наличие ИБС, ИМ в анамнезе, ФП с ЧСС более 110 уд./мин., ренальной дисфункции, высокой активности неспецифического воспаления должно расцениваться как факторы риска формирования ОДСН у пациентов с СД 2 типа и анемией. Наличие ГЛЖ у больных с анемией увеличивает ОР развития ОДСН в 1,8 раза, ХБП – в 1,7 раза, повышение экскреции альбумина/белка с мочой >30 мг/г – в 5,7 раза, наличие канальцевой дисфункции – в 2,4 раза, увеличение жесткости аорты – в 3,5 раза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138 (1):80–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.
2. Groeneweld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52 (10):818–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.061.
3. Ватулин Н. Т., Тарадин Г. Г., Канишева И. В., Венжера В. В. Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59 (45):4–20. DOI: 10.18087/cardio.2638
4. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133 (1):40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500.
5. Nakano H, Nagai T, Sundaram V, Nakai M, Nishimura K, Honda Y, et al. Impact of iron deficiency on long-term clinical outcomes of hospitalized patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2018;261:114–118. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.039.
6. Beale A, Carballo D, Stirnemann J, Garin N, Agoritsas T, Serratrice J, et al. Iron Deficiency in Acute Decompensated Heart Failure. *J Clin Med*. 2019;8 (10):1569. DOI: 10.3390/jcm8101569.
7. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2010;12 (5):423–33. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq045.
8. Rubio-Gracia J, D'Amico BG, Ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2018;258:185–191. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.067.
9. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzeddine OF, et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail*. 2015;8 (4):741–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001957.
10. Silverberg DS, Wexler D, Schwartz D. Is Correction of Iron Deficiency a New Addition to the Treatment of the Heart Failure? *Int J Mol Sci*. 2015;16 (6):14056–74. DOI: 10.3390/ijms160614056.
11. Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, Passantino A, Scrutinio D. Iron Deficiency: A New Target for Patients With Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:709872. DOI: 10.3389/fcvm.2021.709872.
12. Chobafu MD, Rahman E, Gayam V, Bei Foryoung J, Agbor VN, Farah F, et al. Prevalence and association of iron deficiency with anemia among patients with heart failure in the USA: NHANES 2017–2018. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021;11 (1):124–127. DOI: 10.1080/20009666.2020.1854927.
13. Muzzarelli S, Pfisterer M; TIME Investigators. Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina. *Am Heart J*. 2006;152 (5):991–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.06.014.
14. Kajimoto K, Sato N, Takano T; investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) registry. Relationship of renal insufficiency and clinical features or comorbidities with clinical outcome in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6 (8):697–708. DOI: 10.1177/2048872616658586.
15. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165 (4):575–582.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
16. Seko Y, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Inuzuka Y, Tamaki Y, et al. Improved and new-onset anemia during follow-up in patients with acute decompensated heart failure: Characteristics and outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100 (32):e26892. DOI: 10.1097/MD.00000000000026892.
17. Kurz K, Lanser L, Seifert M, Kocher F, Pölzl G, Weiss G. Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7 (4):1880–1890. DOI: 10.1002/ehf2.12755.
18. Guo W, Zhou Q, Jia Y, Xu J. Increased Levels of Glycated Hemoglobin A1c and Iron Deficiency Anemia: A Review. *Med Sci Monit*. 2019;25:8371–8378. DOI: 10.12659/MSM.916719.
19. Park SK, Jung JY, Kang JG, Hong HP, Oh CM. Association of Left Ventricular Hypertrophy with Hemoglobin Levels in Nonanemic and Anemic Populations. *Cardiology*. 2020;145 (8):485–491. DOI: 10.1159/000508034.
20. Bekfani T, Pellicori P, Morris D, Ebner N, Valentova M, Sandek A, et al. Iron deficiency in patients with heart failure with preserved ejection fraction and its association with reduced exercise capacity, muscle strength and quality of life. *Clin Res Cardiol*. 2019;108 (2):203–211. DOI: 10.1007/s00392-018-1344-x.
21. Karakoyun I, Colak A, Arslan FD, Hasturk AG, Duman C. Anemia considerations when assessing natriuretic peptide levels in ED patients. *Am J Emerg Med*. 2017;35 (11):1677–1681. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.05.048.

Информация об авторах

Веклич Андрей Станиславович, ассистент кафедры кафедры пропедевтики внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, Пермь, Россия. ORCID: 0000-0002-8769-7335. E-mail: andrei_veklich@mail.ru

Козиолова Наталья Андреевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, Пермь, Россия. ORCID: 0000-0001-7003-5186. E-mail: nakoziolova@mail.ru

Information about the authors:

Andrey S. Veklich, Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. ORCID: 0000-0002-8769-7335. E-mail: andrei_veklich@mail.ru

Natalya A. Koziołova, Dr. Ci. (Med.), Prof., Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. ORCID: 0000-0001-7003-5186. E-mail: nakoziolova@mail.ru

Получено / Received: 17.11.2021

Принято к печати / Accepted: 22.11.2021