

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS248417>

Современные возможности коррекции бронхообструктивного синдрома при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких: простое рандомизированное исследование в параллельных группах

В.В. Евдокимов¹, А.Г. Евдокимова¹, Р.И. Стрюк¹, Е.Н. Ющук¹, Н.О. Кувырдина², Г.В. Воронина¹¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация;² Городская клиническая больница № 52, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить эффективность и безопасность комплексной базисной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) с включением пролонгированных бронходилататоров.

Материалы и методы. В рандомизированное исследование были включены 67 пациентов (50 мужчин и 17 женщин) с ХСН II–III функционального класса (ФК) по NYHA с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <45% в сочетании с ХОБЛ средней и тяжёлой степени (GOLD). Больных распределили в 3 группы: 1-я (n=30) в составе терапии получала формотерол, 2-я (n=19) — аклидиний, 3-я (n=18) — фиксированную комбинацию аклидиний + формотерол. Базисная терапия ХСН включала небиволол, лозартан, эплеренон, диуретики, ингаляционные глюкокортикостероиды в низких дозах, нитраты, сердечные гликозиды (при необходимости). Анализировали клиническое состояние больных, показатели внутрисердечной гемодинамики с помощью эхокардиографии, теста с 6-минутной ходьбой, бифункционального 24-мониторинга артериального давления и частоты сердечных сокращений, спирометрии. Качество жизни оценивали при помощи Миннесотского (MLHFQ) опросника и опросника Госпиталя Св. Георгия (SGRQ) и по шкале одышки mMRC.

Результаты. Через 6 мес терапии отмечено улучшение клинико-инструментальных показателей и качества жизни во всех группах. В конце периода наблюдения средний ФК ХСН и тяжесть одышки уменьшились на 17,5, 18,2, 20,1 и 20,5, 24,2, 28,1 соответственно. Повышение толерантности к физической нагрузке составило 22,1, 22,6 и 29,2% соответственно. Зарегистрировано улучшение показателей внутрисердечной гемодинамики. ФВ ЛЖ увеличилась на 17,1, 20,5, 24,6%, индекс массы миокарда уменьшился на 8,7, 14,2, 17,4% соответственно. Значительно снизились общее периферическое сопротивление сосудов и степень лёгочной гипертензии, длительность и частота эпизодов безболевой ишемии миокарда. Наилучшие результаты получены в 3-й группе наблюдения с использованием небиволола, антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и комбинации пролонгированных бронходилататоров. Терапия хорошо переносилась во всех группах наблюдения, серьёзных нежелательных явлений не зафиксировано.

Заключение. Включение небиволола и лозартана в базисную терапию на фоне приёма пролонгированных бронходилататоров улучшает клинико-функциональное состояние пациентов, улучшая качество их жизни, замедляя прогрессирование заболевания. Применение аклидиния и формотерола значительно улучшает показатели спирометрии, в большей степени при их использовании в фиксированной комбинации.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца; хроническая обструктивная болезнь лёгких; небиволол; лозартан; эплеренон; аклидиний бромид; формотерол.

Как цитировать:

Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Стрюк Р.И., Ющук Е.Н., Кувырдина Н.О., Воронина Г.В. Современные возможности коррекции бронхообструктивного синдрома при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких: простое рандомизированное исследование в параллельных группах // CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 1. С. XXX-XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS248417>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS248417>

Modern possibilities of correction of broncho-obstructive syndrome in chronic heart failure of ischemic origin in combination with chronic obstructive pulmonary disease: simple randomized parallel group study

Vladimir V. Evdokimov¹, Anna G. Evdokimova¹, Raisa I. Stryuk¹, Elena N. Yushchuk¹, Natalia O. Kuvyrdina², Galina V. Voronina¹

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

² City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of complex basic therapy for chronic heart failure (CHF) of ischemic origin in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with the inclusion of prolonged bronchodilators.

MATERIALS AND METHODS: The study included 67 patients (50 men and 17 women) with CHF II–III functional class (FC) with left ventricular ejection fraction (LVEF) of <45% in combination with moderate-to-severe COPD (GOLD). The patients were divided into three groups: group 1 ($n=30$) received formoterol as part of therapy, group 2 ($n=19$) received acclidinium, and group 3 ($n=18$) received a fixed combination of acclidinium and formoterol. The basic therapy for CHF included nebivolol, losartan, eplerenone, diuretics, low-dose glucocorticosteroids, nitrates, and cardiac glycosides (if necessary). The clinical condition of patients, intracardiac hemodynamics, was indicated using echocardiography, a 6-min walking test (6MWT), bifunctional 24-h monitoring of blood pressure and heart rate, and spirometry. Quality of life was assessed using the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, St. George's Respiratory Questionnaire, and Modified Medical Research Council dyspnea scale.

RESULTS: After 6 months of therapy, the clinical and instrumental parameters and quality of life improved in all groups. At the end of the observation period, the average FC of CHF and dyspnea severity decreased by 17.5, 18.2, and 20.1 and 20.5, 24.2, and 28.1%, respectively. The increase in exercise tolerance was 22.1, 22.6, and 29.2%. An improvement in intracardiac hemodynamics was noted. The LVEF increased by 17.1, 20.5, and 24.6%, and the myocardial mass index decreased by 8.7, 14.2, and 17.4%. The total peripheral vascular resistance, degree of pulmonary hypertension, and duration and frequency of painless myocardial ischemia significantly decreased. The best results were obtained in group 3 using nebivolol, renin–angiotensin–aldosterone system antagonists, and a combination of long-acting bronchodilators. Therapy was well tolerated by all study groups, with no serious adverse side effects.

CONCLUSION: The inclusion of nebivolol and losartan in basic therapy, while taking long-acting bronchodilators, improves the clinical and functional states of patients and quality of life, and slows down disease progression. When used in a fixed combination, the use of acclidinium and formoterol improves spirometry to a greater extent.

Keywords: acclidinium bromide; chronic heart failure; chronic obstructive pulmonary disease; eplerenone; formoterol; ischemic heart disease; losartan; nebivolol

To cite this article:

Evdokimov VV, Evdokimova AG, Stryuk RI, Yushchuk EN, Kuvyrdina NO, Voronina GV. Modern possibilities of correction of broncho-obstructive syndrome in chronic heart failure of ischemic origin in combination with chronic obstructive pulmonary disease: simple randomized parallel group study. *Cardiosomatics*. 2023;14(1):XXX-XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS248417>

Received: 18.01.2023

Accepted: 20.03.2023

Published:

ОБОСНОВАНИЕ

Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), по данным значительного числа отечественных и международных исследований, является высоко распространённым и наиболее выражено в старших возрастных группах [1, 2]. По имеющимся прогнозам, смертность от ХОБЛ к 2030 году может увеличиться до 4,5 млн случаев в год, и с современных позиций ХОБЛ рассматривают как независимый фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), а также как маркер повышенного риска госпитализаций и смерти [3–5]. Установлена чёткая взаимосвязь между объёмом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Каждое снижение ОФВ₁ на 10% повышает риск развития смерти от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 28% независимо от гендерных различий, возраста, вредных привычек и медикаментозной терапии [6, 7].

Патогенетические механизмы влияния ХОБЛ на сердечно-сосудистую функцию со стороны лёгких выражаются в увеличении гипертоничности, интенсивности работы дыхательных мышц и лёгочной гипертензии, а со стороны сердца — в снижении диастолической функции и венозного возврата к сердцу, увеличении потребности в сердечном выбросе и в работе миокарда [7].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финальным этапом развития кардиопульмональной патологии, приводя к смертности до 50% случаев. При этом стоит отметить, что скорость прогрессирования ХСН в условиях развития эндотелиальной дисфункции, прогрессирующей гипоксемии и лёгочной гипертензии оказывается определяющей для прогноза таких пациентов [8].

Современные рекомендации определяют терапию ХСН и ХОБЛ в отдельности (ОССН, РКО-2020, GOLD-2022) [9, 10], в то время как коморбидность ХСН и ХОБЛ в них отражена недостаточно полно, вызывая трудности у врачей при применении рекомендаций в реальной клинической практике. Одним из наиболее актуальных вопросов при ведении пациентов с кардиопульмональной патологией и сопутствующей ХСН является эффективность и безопасность базисной терапии ХОБЛ, в частности применение бронходилататоров. До сих пор продолжают дискуссии на тему потенциального повышения риска прогрессирования ХСН, развития побочных эффектов и ухудшения прогноза больных ХСН при приёме бронходилататоров [8, 11, 12].

В ряде работ отмечен аритмогенный эффект в виде развития тахикардии, мерцательной аритмии и экстрасистолии на фоне применения короткодействующих бронходилататоров (β_2 -агонистов и теофиллинов) [12, 13]. Опыт клинического применения длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) у больных с ХОБЛ показывает хорошую переносимость и отсутствие нежелательных явлений со стороны ССС [14, 15]. Однако на фоне ССЗ, в том числе при ХСН, происходит вариация функции β -рецепторной

системы, характеризующаяся развитием даун-регуляции преимущественно β_1 -рецепторов, приводя к повышению чувствительности, к инотропным реакциям [16]. Именно поэтому при назначении бронхолитической терапии больным с ХОБЛ и ХСН в первые 2–3 недели показано активное наблюдение со стороны лечащего врача, что особенно важно у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) — <30%. Имеются данные, что применение ДДБА у больных ХСН не привело к повышению риска ССО и риска наступления смерти [8, 14].

Согласно результатам многочисленных клинических исследований, при применении длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ), таких как тиотропий, гликопироний, аклидиний, а также их комбинаций с ДДБА (формотерол, сальметерол, индакатерол) не было получено данных о повышении риска развития ССЗ [17–20].

В актуальных в настоящее время рекомендациях, касающихся ведения больных ХОБЛ, отсутствуют прямые доказательства, определяющие различие в терапии при сопутствующей ХСН (GOLD-2023). Исследования последнего десятилетия продемонстрировали выраженную клиническую эффективность комбинированной бронхолитической терапии в составе ДДАХ и ДДБА, приводящей к значимому повышению ОФВ₁ и снижению риска развития негативных побочных реакций по сравнению с монотерапией, в том числе и у пациентов с кардиопульмональной патологией [20, 21]. Преимущества такой комбинации достигаются за счёт включения разных механизмов действия и точек приложения лекарственных средств, обеспечивающих выраженный и стойкий бронхорасширяющий эффект [8, 17–19].

Цель исследования — оценить безопасность и эффективность базисной терапии ХСН у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с ХОБЛ с включением пролонгированных бронхолитиков (аклидиниум бромид, формотерола) и их фиксированной комбинации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено простое рандомизированное исследование в параллельных группах.

Описание процедуры рандомизации

После подписания добровольного информированного согласия, оценки критериев включения / невключения пациентов рандомизировали в 3 группы с применением счетчика случайных чисел.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- Мужчины и женщины в возрасте от 40 до 75 лет
- Причина развития ХСН - ишемическая болезнь сердца (постинфарктный кардиосклероз)
- Сердечная недостаточность II-III ФК по NYHA

- Фракция выброса < 45% по данным ЭХО-КГ
- Хроническая обструктивная болезнь легких с ограничение воздушного потока 2-3 степени (среднетяжелого и тяжелого течения)

Критерии не включения:

- ХСН I и IV функционального класса (ФК) по NYHA (классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов — New York Heart Association);
- острый инфаркт миокарда в течение 3 мес, предшествовавших включению в исследование;
- врожденные или приобретенные пороки сердца;
- дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия;
- стойкая артериальная гипотензия (артериальное давление, АД <90/60 мм рт.ст.);
- злокачественная артериальная гипертензия;
- обострение ХОБЛ;
- бронхиальная астма;
- стеноз почечных артерий;
- выраженные нарушения функции печени и почек.

Условия проведения

Исследование проведено в ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва). Период включения в исследование — март 2021– июль 2021 года. Период наблюдения — март 2021– январь 2022 года.

Описание медицинского вмешательства

На 1-м этапе исследования госпитализированным пациентам проводили терапию, направленную на стабилизацию их состояния и уменьшение выраженности клинических симптомов сердечной и дыхательной недостаточности, послуживших поводом для лечения в условиях стационара.

Базисная терапия ХСН, назначенная всем пациентам, включала небиволол (Небилет, «Berlin-Chemie / Menarini Pharma», GmbH, Германия), лозартан (Козаар, «Merck Sharp & Dohme», Нидерланды), эплеренон (Иплерон, ООО «Эско-Фарма», Россия), диуретики, сердечные гликозиды [15 (22%) пациентов с мерцательной аритмией], нитраты (по показаниям). Базисная терапия ХОБЛ была представлена пролонгированными бронходилататорами, указанными выше, и системными глюкокортикостероидами, назначаемыми в стабильно малых дозах 12 (19%) больным по меньшей мере в течение 3 мес, предшествовавших исследованию.

Начальная доза лозартана составила 12,5 мг (в случае исходной артериальной гипотонии начальную дозу снижали до 6,25 мг), небиволола — 1,25–2,5 мг/сут с последующим удвоением доз каждые 2 нед после клинического осмотра. Наибольшие переносимые дозы по итогам титрования составили: для лозартана — 48,5±4,5 мг/сут, для небиволола — 4,8±1,2 мг/сут. Эплеренон назначали в дозе 25 мг/сут с контролем содержания калия в крови. Период наблюдения составил 6 мес.

Исходы исследования

Первичной конечной точкой исследования являлось достоверное улучшение клинико-функциональных параметров на фоне терапии.

Методы регистрации исходов

Комплексное клинико-инструментальное обследование, проводившееся всем пациентам, включало тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), заполнение опросника Миннесотского университета (MLHFQ) для больных с ХСН и Респираторного опросника Госпиталя Св. Георгия (SGRQ), эхокардиографию («Voluson 730 Expert», GE, США), спирометрию (спирометр открытого типа «SpiroUSB», CareFusion, Великобритания), бифункциональный 24-часовой мониторинг АД и электрокардиограммы (ЭКГ; «CardioTens», Meditech, Венгрия).

Диагноз ХОБЛ ставили на основании рекомендаций международной программы «Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни лёгких» (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, 2020).

Для количественной оценки выраженности дыхательной недостаточности использовали шкалу диспноэ (Medical Research Council Dyspnea Scale, MRC).

Для оценки функционального класса (ФК) ХСН применяли классификацию NYHA.

Анализ в подгруппах

Пациенты были случайным образом распределены на 3 группы.

- 30 больных (22 мужчины и 8 женщин) 1-й группы в дополнение к терапии получали формотерол («РУС БИОФАРМ», Россия) в дозе 12 мкг 2 раза/сут ингаляционно.
- Во 2-ю группу вошли 19 пациентов (14 мужчин и 5 женщин), которые получали ингаляционно аклидиний («Бретарис», Испания) в дозе 400 мкг 2 раза/сут.
- 3-ю группу составили 18 человек (14 мужчин и 4 женщины), которые дополнительно получали фиксированную комбинацию препаратов формотерол / аклидиний («Дуаклир Джэнуейр», Испания) 340 мкг + 11,8 мкг 2 раза/сут ингаляционно.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен Межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов (протокол № 7 от 03.06.2020). От всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ «STATISTICA v. 7.0» (StatSoft Inc., США) и MS Office 2016 (Microsoft, США). Парные групповые сравнения проводили при помощи непараметрического

Таблица 1. Клиническая характеристика больных хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью лёгких (M ± SD)

Table 1. Clinical characteristics of patients with functional class II–III chronic heart failure with ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease (M ± SD)

Признаки	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=19)	Группа 3 (n=18)
Мужчины / женщины	22/8	14/5	14/4
Средний возраст, лет	58,7±4,23	63,6±2,3	62,8±3,1
Курильщики, n (%)	23 (76)	16 (80)	16(80)
Индекс курящего человека, пачко-лет	19,2±4,6	18,7±3,8	19,1±4,1
Средняя величина, ФК ХСН	2,6±0,3	2,5±0,2	2,7±0,3
Средняя величина одышки (MRC)	1,8±0,3	1,6±0,6	1,7±0,4
Стенокардия II ФК, n (%)	8 (27)	5 (26)	4 (22)
Стенокардия III ФК, n (%)	4 (13)	2 (11)	2 (11)
Мерцательная аритмия, n (%)	8 (27)	5 (28)	5 (27)
Приём ингаляционных глюкокортикостероидов, n (%)	6 (20)	4 (21)	3 (17)
ТШХ, м	311±42	323±39,5	304±41,4
ШОКС, баллы	6,7±1,3	6,5±1,4	6,8±1,2
Средний балл качества жизни MLHFQ	54,3±5,2	57,1±6,3	55,3±5,6
Средний балл качества жизни по SGRQ (%):			
• «симптомы»	73,2±4,1	76,4±5,4	75,4±4,1
• «активность»	74,1±3,2	76,2±3,4	76,1±3,5
• «влияние»	62,2±3,2	64,4±5,2	63,1±4,3
ХОБЛ 2-й ст. (50% <ОФВ ₁ <80%), n (%)	20 (67)	12 (63)	11 (61)
ХОБЛ 3-й ст. (30% <ОФВ ₁ <50%), n (%)	10 (33)	7 (37)	7(39)
ЧСС, уд. в мин	79,5±3,2	82,3±4,4	83,2±5,4
ФВ ЛЖ, %	36,5±3,1	37,1±2,4	37,3±4,1
ИММЛЖ, г/м ²	127,8±8,1	131,2±7,7	134±8,6
ОПСС, дин. с. см ⁻⁵	1710±131	1675±109	1690±104
СрдЛА, мм рт.ст.	25,9±1,1	26,2±2,3	25,8±1,9
Среднесуточное САД / ДАД, мм рт.ст.	141/81,2 ±15,2/10,3	139,2/81,5 ±13,6/11,4	139,4/82,3 ±14,3/10,5
Временной гипертонический индекс САД / ДАД, %	64,6/53,3 ±17,3/8,4	63,2/48,5 ±21,2/12,4	59,7/47,8 ±19,3/12,5
Вариабельность САД / ДАД, мм рт.ст.	12,2/9,1 ±2,4/2,6	13,9/12,8 ±2,1/2,4	13,6/9,3 ±2,5/2,7
Суточный индекс САД / ДАД, %	3,9/3,2 ±2,3/0,8	4,4/3,8 ±2,9/3,2	3,9/3,3 ±3,4/3,1
Среднесуточная ЧСС, уд./мин	79,5±3,2	82,3±4,4	83,2±5,4
Пациенты с ББИМ, % (n)	55 (17)	58 (11)	57 (10)
Число эпизодов ББИМ, %	22,1±4,5	18,2±4,3	17,2±5,1
Длительность ББИМ, мин	36,2±9,3	38,3±11,2	37,5±10,6

Примечание (здесь и в табл. 2–4). ШОКС — шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН, ЧСС — частота сердечных сокращений, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, СрдЛА — среднее давление в лёгочной артерии, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ББИМ — безболевая ишемия миокарда.

Note. (here and in Tables 2–4). ШОКС — a scale for assessing the clinical condition of a patient with CHF, ЧСС — heart rate, ИММЛЖ — left ventricular myocardial mass index, ОПСС — total peripheral vascular resistance, СрдЛА — mean pulmonary artery pressure, САД — systolic blood pressure, ДАД — diastolic blood pressure, ББИМ — painless myocardial ischemia.

Таблица 2. Динамика клинических показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса, ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью лёгких на фоне различных схем комплексной терапии (Δ, %)

Table 2. Dynamics of clinical parameters in patients with chronic heart failure II–III functional class, coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease against the background of various complex therapy regimens (Δ, %)

Показатели	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=19)	Группа 3 (n=18)	p_{1-2}	p_{2-3}
Средняя величина ФК	-17,5*	-18,2*	-20,1*	>0,05	>0,05
Средняя величина одышки (MRC)	-20,5**	-24,2*	-28,1*	>0,05	<0,05
ТШХ, м	+21,2*	+22,6**	+29,2**	>0,05	<0,05
ШОКС, баллы	-37,1**	38,2**	-41,3**	>0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по MLHFQ	-26**	-25**	-31,9**	>0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по SGRQ	-16,2*	-18,1*	-25,2*	>0,05	<0,05
• «симптомы»	-11,5	-9,8	-13,9	>0,05	<0,05
• «активность»	-20,5*	-22,4*	-25,1*	>0,05	<0,05
• «влияние»	-10,1	-8,5	-14,2	>0,05	<0,05
ФВ ЛЖ, %	+17,1*	+20,5**	+24,6**	<0,05	<0,05
ИММЛЖ, г/м ²	-8,7	-14,2*	-17,4*	<0,05	>0,05
ОПСС, дин. с. см ⁻⁵	-13,4*	-17,5*	-18,1*	<0,05	>0,05
СрдЛА, мм рт.ст.	-17,2*	-19,4*	-24,5**	>0,05	<0,05

Примечание (здесь и в табл. 3, 4). ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ — значимость различий относительно исходных показателей.

Note. (here and in Tables 3, 4). ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ — significance of differences relative to baseline.

теста Манна–Уитни и посредством метода Вилкоксона. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Различия считали статистически значимыми при величине $p < 0,05$, высокодостоверными — при $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 67 пациентов (50 мужчин и 17 женщин) в возрасте 50–75 лет (средний возраст $60,6 \pm 3,7$ года) с ХСН II–III ФК по NYHA с постинфарктным кардиосклерозом и ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ в сочетании с ХОБЛ со средней и тяжёлой степенью ограничения воздушного потока (GOLD, 2020), с дыхательной недостаточностью 1–2-й степени. Лёгочный процесс был вне обострения.

Основные результаты исследования

Исходно средний балл одышки по шкале MRC у всех наблюдаемых пациентов составил $1,7 \pm 0,4$, средний ФК ХСН (по NYHA) — $2,6 \pm 0,4$. Курильщиками являлись 48 (72%) человек, стенокардия II–III ФК была установлена у 25 (37%) пациентов. Общая клинико-демографическая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Спустя 6 мес наблюдения во всех группах отмечено улучшение клинического состояния пациентов. Улучшилось качество жизни больных, уменьшился ФК ХСН,

степень выраженности одышки, увеличилась толерантность к физической нагрузке.

Декомпенсации кровообращения и обострения ХОБЛ, потребовавших госпитализации, а также летальных исходов не наблюдали. Динамика клинических показателей на фоне различных схем терапии представлена в табл. 2.

Наибольший прирост качества жизни по опроснику SGRQ зафиксирован в 3-й группе пациентов ($p < 0,05$). При этом стоит отметить, что динамика среднего балла качества жизни была статистически значимой в каждой из трех наблюдаемых групп, а наибольший прогресс отмечен по разделу опросника «активность», отражающему уровень физической нагрузки, вызывающей одышку. По компонентам опросника «симптомы» и «влияние» отмечено улучшение показателей, не достигшее критериев достоверности ($p > 0,05$).

На фоне терапии отмечен существенный рост ФВ ЛЖ — интегрального показателя сократительной способности миокарда левого желудочка, межгрупповые различия по которому достигли статистической значимости ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$).

Спустя 6 мес наблюдения отмечено значимое уменьшение числа приступов стенокардии (на 37, 40 и 46% соответственно) и потребности в приёме короткодействующих нитратов (на 32, 34 и 42% соответственно).

Лечение привело к улучшению профиля АД и значимо уменьшению числа и длительности эпизодов ишемии во всех группах наблюдения (табл. 3), что можно расценить как проявление антиишемического эффекта базисной

Таблица 3. Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления с одновременной регистрацией электрокардиограммы у больных хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса на фоне ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни лёгких в конце 6-месячной терапии ($n=67$; Δ ,%)
Table 3. Dynamics of 24-hour blood pressure monitoring with simultaneous recording of an electrocardiogram in patients with chronic heart failure of II–III functional class against the background of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease at the end of 6-month therapy ($n=67$; Δ ,%)

Показатели	Группа 1 ($n=30$), формотерол	Группа 2 ($n=19$), аклидиний	Группа 3 ($n=18$), формотерол + аклидиний	P_{1-2}	P_{2-3}
Среднесуточное АД САД / ДАД, мм рт.ст.	-8,7/-6	-16,5/-12,5	-16,4/-12,8	<0,05 <0,05	>0,05 >0,05
ВГИ САД / ДАД, %	-52,4/-53,5	-47,0/-51,5	-39,5/-48,1	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
ВАР САД / ДАД, мм рт.ст.	-11,5/-9,2	-18,1/-12,4	-20,7/-10,9	<0,05 >0,05	>0,05 >0,05
СИ САД / ДАД, %	-15,8/-12,1	-9,3/-10,8	-7,7/-3,8	<0,05 >0,05	>0,05 <0,05
Среднесуточная ЧСС, уд./мин	-15,6	-20,1	-18,5	>0,05	>0,05
Пациенты с ББИМ, %	-34*	-42*	-52**	>0,05	<0,05
Эпизоды ББИМ, %	-29,2*	-39,2*	-42*	<0,05	>0,05
Длительность ББИМ, мин	-31,4**	-44,2**	-46**	<0,05	<0,05

Примечание: ВГИ — временной гипертензивный индекс, ВАР — вариабельность, СИ — суточный индекс.

Note: ВГИ — hypertensive time index, ВАР — variability, СИ — diurnal index.

Таблица 4. Динамика показателей спирометрии ($M \pm SD$) у больных хронической сердечной недостаточностью II–II функционального класса с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью лёгких ($n=67$)
Table 4. Dynamics of spirometry parameters ($M \pm SD$) in patients with chronic heart failure II–II functional class with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease ($n=67$)

Показатель	Группа 1 ($n=30$)		Группа 2 ($n=19$)		Группа 3 ($n=18$)	
	% от должного	Δ , %	% от должного	Δ , %	% от должного	Δ , %
ФЖЕЛ	65,3 \pm 2,3	+8,7*	64,4 \pm 2,5	+9,2*	65,8 \pm 4,2	+10,8
ОФВ ₁	44,1 \pm 2,3	+9,8*	43,4 \pm 3,4	+10,6*	43,2 \pm 2,3	+12,8*
МОС25	65,2 \pm 2,1	+11,2*	64,2 \pm 2,6	+12,2*	63,8 \pm 2,5	+13,5*
МОС50	53,2 \pm 2,4	+12,3*	53,6 \pm 2,1	+13,4*	51,5 \pm 2,7	+14,5*
МОС75	42,1 \pm 2,1	+24,8*	41,5 \pm 2,4	+25,4**	42,5 \pm 2,3	+28,6**
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	64,4 \pm 3,4	+17,1*	64,2 \pm 3,3	+18,2*	63,2 \pm 3,2	+21,5*

терапии ХСН. В то же время применение длительно действующих бронходилататоров приводило к нормализации вентиляционной функции лёгких и уменьшению выраженности гипоксемии, что также положительно влияло на кровоснабжение миокарда.

Исходные нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) были представлены во всех 3 группах и заключались в значительном снижении форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), ОФВ₁ и индекса Генслера (ОФВ₁ / ФЖЕЛ). Максимальные объёмные скорости выдоха (МОС) были снижены в наибольшей степени на уровне мелких бронхов (МОС75), что является характерной чертой при ХОБЛ.

Динамика параметров ФВД, наблюдаемая нами в ходе исследования и представленная в табл. 4, проявляется

в однонаправленных положительных изменениях спирометрии во всех группах наблюдения.

Нежелательные явления

Проводящаяся терапия как в группе монотерапии формотеролом и аклидинием, так и в группе, получавшей фиксированную комбинацию, переносилась пациентами удовлетворительно. Значимых нежелательных реакций, повлекших отказ от приёма препарата или коррекции его дозы, зарегистрировано не было. У 4 (11%) больных, получавших аклидиний, отмечалась умеренная сухость во рту, что соответствует результатам других исследований [19]. У 5 (10%) пациентов, получавших формотерол, зафиксировали лёгкий тремор и повышение активности, которые исчезли в процессе лечения, у 2 (4%) больных в течение 1-го мес наблюдали умеренную тахикардию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Применение аклидиния и формотерола значительно улучшает показатели спирометрии, в большей степени при их использовании в фиксированной комбинации, обеспечивая устойчивую бронходилатацию и не вызывая развития существенных нежелательных явлений.

Обсуждение основного результата исследования

Известно, что у пациентов с ИБС в сочетании с ХОБЛ на фоне прогрессирующей гипоксемии безболевого ишемия миокарда регистрируется чаще, чем болевая, и обе они опасны в плане развития ССО. Вместе с этим контроль суточного профиля АД и степени артериальной гипертензии являются крайне важными для пациентов с высоким ССР. В связи с этим для более полной оценки эффектов проводящегося лечения нами осуществлялся бифункциональный 24-часовой мониторинг АД и ЭКГ в начале и в конце исследования.

Применение небиволола, лозартана, эплеренона, по-видимому, вносит вклад в улучшение ФВД, что может быть обусловлено снижением СрДЛА, уменьшением задержки жидкости в лёгких, улучшением микроциркуляции и газообмена, повышением эластичности бронхолегочной ткани. Однако ведущее значение в достижении значимого бронхолитического эффекта имеет действие формотерола и аклидиния, особенно при их фиксированной комбинации у пациентов с ХСН и ХОБЛ. В 3-й группе наблюдения отмечен максимально выраженный статистически значимый прирост параметров спирометрии. Однако ни в одной из групп наблюдения величины ФЖЕЛ и ОФВ₁ не достигли нормальных значений, что свидетельствует о необратимых изменениях лёгких у пациентов с ХОБЛ.

Показатель СрДЛА, исходно повышенный во всех группах, на фоне терапии имел положительную динамику, достигнув высокодостоверного снижения на 24,5% в 3-й группе ($p < 0,01$) по итогам наблюдения, что может быть объяснено благоприятным сочетанием вазодилатирующих и вазопротективных эффектов небиволола и лозартана с антиальдостероновым и антифибротическим эффектами эплеренона, приведшими в купе с фиксированной комбинацией аклидиния с формотеролом к уменьшению степени лёгочной гипертензии.

В рандомизированных контролируемых исследованиях фиксированная комбинация аклидиния 400 мкг / формотерола 12 мкг продемонстрировала быструю и устойчивую бронходилатацию у пациентов с ХОБЛ, которая была выше, чем при монотерапии, обеспечивая достоверное уменьшение одышки, а также снижение использования препаратов для экстренной помощи [22]. Основу длительной коррекции бронхообструктивного

синдрома у больных ХСН в сочетании с ХОБЛ также составляют длительно действующие ДДАХ и ДДБА при их применении как в отдельности, так и в фиксированных комбинациях. Такие формы ДДАХ / ДДБА, по мнению экспертов программы GOLD, являются препаратами 1-й линии в лечении больных с ХОБЛ, нуждающихся в регулярной оптимальной бронхолитической терапии, и предотвращают обострение заболевания. Определённый интерес вызывают фиксированные комбинации длительно действующих бронходилататоров при ведении больных ХСН с кардиопульмональной патологией среднетяжёлого и тяжёлого течения. Таким примером может послужить сравнительно новая форма ДДАХ / ДДБА (12/400 мкг 2 раза/сут), содержащая 2 длительно действующих бронхолитика: формотерол (ДДБА) и аклидиний (ДДАХ) — многодозовый порошковый ингалятор. Эту комбинацию назначают 2 раза/сут, что обеспечивает контроль симптомов в ночные и утренние часы благодаря аддитивному эффекту по сравнению с применением компонентов в монотерапии [20, 21].

Таким образом, включение небиволола и лозартана в базисную терапию ХСН II–III ФК ишемического генеза и ХОБЛ 2–3-й степени на фоне приёма длительно действующих бронходилататоров улучшает клинико-функциональное состояние пациентов, приводя к уменьшению ФК ХСН, повышению ФВ ЛЖ, снижению лёгочной гипертензии, общего периферического сосудистого сопротивления, степени выраженности одышки, улучшению качества жизни, а также замедляет прогрессирование заболевания.

Ограничения исследования

В ходе планирования и выполнения исследования выявлены ограничения в части не рассчитанного предварительно объема выборки и проведение исследования только в одном центре, что затрудняет экстраполяцию его результатов на всю когорту пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящего исследования нами показана эффективность и безопасность применения вышеуказанной комбинации бронхолитиков у пациентов с кардиопульмональной патологией (ХСН ишемического генеза и ХОБЛ), а также отсутствие негативного влияния ДДАХ и ДДБА на ССС. Включение небиволола и лозартана в базисную терапию на фоне приёма пролонгированных бронходилататоров улучшает клинико-функциональное состояние пациентов, качество их жизни, замедляет прогрессирование заболевания. Применение аклидиния и формотерола значительно улучшает показатели спирометрии, в большей степени при их использовании в фиксированной комбинации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Источник финансирования. Не указан.

ADDITIONAL INFO

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чучалин А.Г., Айсанов А.З. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. Избранные лекции по терапии (Сб. лекций) / под ред. Г.П. Арутюнова. Москва, 2017.
2. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность // Кардиология. 2019. Т. 59, № 8S. С. 24–36. doi: 10.18087/cardio.2572
3. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // PLoS Med. 2006. Vol. 3, N 11. P. e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442
4. Campo G., Pavasini R., Malagu M., et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management // Cardiovasc Drugs Ther. 2015. Vol. 29, N 2. P. 147–157. doi: 10.1007/s10557-014-6569-y
5. Santos N.C.D., Miravittles M., Camelier A.A., et al. Prevalence and Impact of Comorbidities in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review // Tuberc Respir Dis (Seoul). 2022. Vol. 85, N 3. P. 205–220. doi: 10.4046/trd.2021.0179
6. Wouters E.F., Creutzberg E.C., Schols A.M. Systemic effects in COPD // Chest. 2002. Vol. 121, Suppl. 5. P. 127–130. doi: 10.1378/chest.121.5_suppl.127s
7. Лещенко И.В. Фиксированные комбинации длительно действующих бронходилататоров при ХОБЛ: безопасность, эффективность и сердечно-сосудистая система // Медицинский совет. 2018. № 15. С. 18–26. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-18-26
8. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмональные взаимоотношения // Сердце. 2007. № 6. С. 308–309.
9. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. 2018. Т. 58, № 6S. С. 8–158. doi: 10.18087/cardio.2475
10. GOLD [Internet]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD [дата обращения: 20.04.2023]. Доступ по ссылке: www.goldcopd.com
11. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Ющук Е.Н. Особенности клинико-функциональных изменений у больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ // РМЖ. 2019. № 12. С. 8–14.
12. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций // Consilium Medicum. 2018. Т. 20, № 1. С. 54–61. doi: 10.26442/2075-1753_2018.1.54-61
13. Hawkins N.M., Petrie M.C., Macdonald M.R. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Beta-blockers and Beta-agonists // J Am Coll Cardiol. 2011. Vol. 57, N 21. P. 2127–2138. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.020
14. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Шеянов М.В. Применение формотерола в комплексной терапии ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ // Consilium Medicum. Пульмонология (Прил.). 2014. № 1. С. 44–49.
15. Айсанов З.П., Авдеев С.Н., Архипов В.В., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия решений // Пульмонология. 2017. Т. 27, № 1. С. 13–20. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20
16. Lohse M.J., Engelhardt S., Eschenhagen T. What Is the Role of β -adrenergic Signaling in Heart Failure? // Circ Res. 2003. Vol. 93, N 10. P. 896–906. doi: 10.1161/01.RES.0000102042.83024.CA
17. Княжеская Н.П., Макарова М.А., Белевский А.С. Некоторые особенности назначения комбинированной терапии аклидиния бромида / формотерола у пациентов с ХОБЛ // Астма и аллергия. 2019. № 4. С. 26–32.
18. Синопальников А.И. Фиксированные комбинации бронходилататоров в лечении больных ХОБЛ: проблема выбора // Медицинский совет. 2018. Т. 15. С. 96–100. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-96-100
19. Евдокимов В.В., Коваленко Е.В., Евдокимова А.Г., и др. Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с ХСН в сочетании с кардиопульмональной патологией // CardioСоматика. 2018. Т. 9, № 1. С. 32–39. doi: 10.26442/2221-7185_2018.1.32-39
20. Визель А.А., Визель И.Ю. Фиксированная комбинация адrenomиметика и холиноблокатора 12-часового действия в новом устройстве доставки: аналитический обзор // Медицинский совет. 2018. № 5. С. 116–122. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-116-122
21. Watz H., Waschki B., Meyer T., et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation // Chest. 2010. Vol. 138, N 1. P. 32–38. doi: 10.1378/chest.09-2810
22. Incorvaia C., Montagni M., Makri E., Ridolo E. New combinations in the treatment of COPD: rationale for acclidinium-formoterol // Ther Clin Risk Manag. 2016. N 12. P. 209–215. doi: 10.2147/TCRM.S82034

REFERENCES

1. Chuchalin AG, Aisanov AZ. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh i serdечно-sosudistaya komorbidnost'. Izbrannye lektsii po terapii (Cb. lektsii). Arutyunov GP, editor. Moscow. 2017; 84s (In Russ).
2. Aisanov ZR, Chuchalin AG, Kalmanova EN. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. *Kardiologiya*. 2019;59(8S):24–36. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2572
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442
4. Campo G, Pavasini R, Malagu M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(2):147–157. doi: 10.1007/s10557-014-6569-y
5. Santos NCD, Miravittles M, Camelier AA, et al. Prevalence and Impact of Comorbidities in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2022;85(3):205–220. doi: 10.4046/trd.2021.0179
6. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest*. 2002;121(5 Suppl):127–130. doi: 10.1378/chest.121.5_suppl.127s
7. Leshchenko IV. Fixed dose long-acting bronchodilator combinations in chronic obstructive pulmonary disease: safety, effectiveness and cardiovascular system. *Meditsinskiy sovet*. 2018;15:18–26. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-18-26
8. Avdeev SN, Baimakanova GE. Strategiya vedeniya kardiologicheskogo patsienta, stradayushchego KhOBL. Kardio-pul'monal'nye vzaimootnosheniya. *Serditse*. 2007;6:308–309. (In Russ).
9. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2475
10. GOLD [Internet]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD [cited 2023 Apr 20]. Available from: www.goldcopd.com
11. Evdokimova AG, Evdokimov VV, Yuschuk EN. Characteristics of clinical and functional changes in patients with ischemic CHF with concomitant COPD. *RMJ*. 2019;12:8–13. (In Russ).
12. Ostroumova OD, Kochetkov AI. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular disease: in the context of guidelines. *Consilium Medicum*. 2018;20(1):54–61. (In Russ). doi: 10.26442/2075-1753_2018.1.54-61
13. Hawkins NM, Petrie MC, Macdonald MR. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Beta-blokera and Beta-agonists. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(21):2127–2138. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.020
14. Evdokimova AG, Evdokimov VV, Sheyanov MV. Primenenie formoterola v kompleksnoi terapii KhSN ishemicheskogo geneza v sochetanii s KhOBL. Consilium Medicum. *Pulmonologia*. 2014;1:44–49. (In Russ).
15. Aisanov ZR, Avdeev S, Arkhipov VV, et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *PULMONOLOGIYA*. 2017;27(1):13–20. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20
16. Lohse MJ, Engelhardt S, Eschenhagen T. What Is the Role of β -adrenergic Signaling in Heart Failure? *Circ Res*. 2003;93(10):896–906. doi: 10.1161/01.RES.0000102042.83024.CA
17. Knyazheskaya NP, Makarova MA, Belevskii AS. Nekotorye osobennosti naznacheniya kombinirovannoi terapii akhidiniya bromide / formoterola u patsientov s KhOBL. *Astma i allergiya*. 2019;4:26–32. (In Russ).
18. Sinopalnikov AI. Fixed-dose combinations of bronchodilators in the treatment of patients with COPD: problem of choice. *Meditsinskiy sovet*. 2018;(15):96–100. (In Russ). doi: 10/21518/2079-701X-2018-15-96-100
19. Evdokimov VV, Kovalenko EV, Evdokimova AG, et al. Features of structural and functional changes in the cardiovascular system and their correction in patients with chronic heart failure in combination with cardiopulmonary pathology. *Cardiosomatics*. 2018;9(1):32–39. (In Russ). doi: 10.26442/2221-7185_2018.1.32-39
20. Vizel AA, Vizel IYu. 12-hour fixed-dose combination of adrenergic agonist and cholinergic antagonist in a new administration device: analytical review. *Meditsinskiy sovet*. 2018;5:116–122. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-116-122
21. Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest*. 2010;138(1):32–38. doi: 10.1378/chest.09-2810
22. Incorvaia C, Montagni M, Makri E, Ridolo E. New combinations in the treatment of COPD: rationale for acclidinium-formoterol. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:209–215. doi: 10.2147/TCRM.S82034

ОБ АВТОРАХ

* **Евдокимов Владимир Вячеславович**, д-р мед.наук, проф. каф. клинической функциональной диагностики МГМСУ им. А.И. Евдокимова; адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1; ORCID: 0000-0002-2848-046x; e-library SPIN: 1202-1991; e-mail: vvevdokimov@rambler.ru

Евдокимова Анна Григорьевна, д-р мед. наук, проф.; e-mail: aevdokimova@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3310-0959; e-library SPIN: 5133-3771

Стрюк Раиса Ивановна, д-р мед. наук, проф.; e-mail: rstryuk@list.ru; ORCID: 0000-0002-2848-046X; e-library SPIN: 550434

Ющук Елена Николаевна, д-р мед. наук, проф.; e-mail: ndlena@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0065-5624; e-library SPIN: 4706-4335

Кувырдина Наталия Олеговна, канд. мед. наук; e-mail: Mdvikasol@gmail.com

Воронина Галина Васильевна, сотрудник клинической базы; e-mail: gv-voronina@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Vladimir V. Evdokimov**, MD, D. Sci. (Med.), Professor of clinical functional diagnostics department A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; address: 127473, Moscow, st. Delegatskaya, 20, bldg. 1; ORCID: 0000-0002-2848-046x; e-library SPIN: 1202-1991; e-mail: vvevdokimov@rambler.ru

Anna G. Evdokimova, MD, D. Sci. (Med.), professor; e-mail: aevdokimova@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3310-0959; e-library SPIN: 5133-3771

Raisa I. Stryuk, MD, D. Sci. (Med.), professor; e-mail: rstryuk@list.ru; ORCID: 0000-0002-2848-046X; e-library SPIN: 550434

Elena N. Yushchuk, MD, D. Sci. (Med.), professor; e-mail: ndlena@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0065-5624; e-library SPIN: 4706-4335

Natalia O. Kuvyrkina, MD, Cand. Sci. (Med.); e-mail: Mdvikasol@gmail.com

Galina V. Voronina, employee of the clinical base; e-mail: gv-voronina@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author