

Эффективность и безопасность применения бронходилататоров в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

В.В.Евдокимов[✉], А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко, Г.В.Воронина

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]vvevdokimov@rambler.ru

Аннотация

В статье представлен краткий литературный обзор по проблеме кардиопульмональной коморбидности, а именно хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Рассмотрены вопросы эпидемиологии, взаимосвязь патогенетических механизмов в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности и ХОБЛ. Обсуждаются вопросы оптимизации лечения ХСН и ХОБЛ в свете современных рекомендаций, спорные вопросы безопасности и эффективности коррекции бронхообструктивного синдрома. Приводятся результаты собственного исследования, в котором приняли участие 110 больных ХСН II–III функционального класса (ФК) с постинфарктным кардиосклерозом (фракция выброса левого желудочка – 45% и менее) и ХОБЛ 2–3-й степени тяжести. Было показано, что включение тiotропия и индакатерола как в монотерапии, так и при их сочетании в составе комплексной терапии ХСН II–III ФК ишемического генеза с ХОБЛ через 6 мес наблюдения является безопасным и эффективным: улучшилось клиническое состояние больных, качество жизни, достоверно уменьшился ФК ХСН, степень выраженности одышки, уменьшились частота и длительность эпизодов ишемии. Отмечены улучшение параметров внутрисердечной гемодинамики, снижение легочной гипертензии, положительное влияние на состояние бронхолегочной системы.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, небиволол, лозартан, тiotропиум бромид, индакатерол.

Для цитирования: Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Воронина Г.В. Эффективность и безопасность применения бронходилататоров в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 45–51. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.180089

Original Article

Effectiveness and safety of bronchodilator use in chronic cardiac insufficiency of ischemic genesis comorbid with chronic obstructive pulmonary disease

Vladimir V. Evdokimov[✉], Anna G. Evdokimova, Elena V. Kovalenko, Galina V. Voronina

A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

[✉]vvevdokimov@rambler.ru

Abstract

The article presents a brief literature review on the problem of cardiopulmonary comorbidity, namely, chronic heart failure (CHF) against ischemic heart disease (CHD) in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The issues of epidemiology, the relationship of pathogenetic mechanisms in the development and progression of heart failure and COPD are considered. The questions of optimization of CHF and COPD treatment in the light of modern recommendations, controversial issues of safety and effectiveness of correction of bronchial obstructive syndrome are discussed. The results of our own study are presented in which 110 patients with chronic heart failure II–III FC with postinfarction cardiosclerosis (LVEF≤45%) and COPD 2–3 st. severity. It was shown that the inclusion of tiotropium and indacaterol both in mono and in combination in the complex therapy of CHF II–III FC ischemic genesis with COPD after 6 months of observation is safe and effective: the clinical state of patients improved, the quality of life improved significantly CHF, the degree of dyspnea, the frequency and duration of episodes of ischemia decreased. Improvement of parameters of intracardiac hemodynamics, a decrease in pulmonary hypertension, a positive effect on the bronchopulmonary system were noted.

Key words: chronic heart failure ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, nebivolol, losartan, tiotropium bromide, indacaterol.

For citation: Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Kovalenko E.V., Voronina G.V. Effectiveness and safety of bronchodilator use in chronic cardiac insufficiency of ischemic genesis comorbid with chronic obstructive pulmonary disease. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 45–51. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.180089

Многочисленные клинические наблюдения показывают, что сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), особенно у злостных курильщиков, – явление распространенное, в старших возрастных группах превосходит частоту развития любой другой нозологической констелляции [1, 2]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. смертность населения по причине ХОБЛ переместится с 4-й позиции на 3-ю [3, 4].

В настоящее время ХОБЛ рассматривается как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), маркер повышенного риска госпитализаций и смерти от них [5–7]. Согласно популяционным ис-

следованиям между величиной (объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁) и смертностью от ССЗ имеется четкая связь [7–9].

Установлено, что ХОБЛ негативно влияет на выживаемость больных с ИБС, подвергнутых коронарным вмешательствам или перенесшим инфаркт миокарда (ИМ). Наблюдение в одном из исследований за 5887 курильщиками в возрасте 35–60 лет с умеренной степенью бронхиальной обструкции констатировало развитие смертности 2,5% больных в первые 5 лет, из них 25% умерли от ССЗ. В этом исследовании было зафиксировано, что уменьшение ОФВ₁ на 10% сопровождалось увеличением показателей общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности – на 28% и риска развития ИБС – на 20% [10].

Конечным этапом развития кардиопульмональной патологии является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), приводящая к смертности в 50% случаев [11]. Больные со стабильной ХОБЛ и ХСН имеют более старший возраст, больший процент лиц мужского пола, больше сопутствующих заболеваний, страдают более выраженными симптомами по сравнению с больными с ХОБЛ без ХСН [12].

В плане прогноза судьбу таких пациентов определяет скорость прогрессирования ХСН в условиях развития эндотелиальной дисфункции, прогрессирующей гипоксемии и легочной гипертензии. При этом механизмы легочного-сердечного взаимодействия достаточно сложны, и порой трудно установить причину респираторных нарушений, которые могут быть результатом как сердечных, так и легочных заболеваний [13, 14]. Кроме того, ХСН может не выявляться у больных с обострением ХОБЛ, что приводит к респираторной поддержке, ухудшающей общий прогноз. Поэтому дифференциальный диагноз сердечной недостаточности и ХОБЛ – достаточно трудная задача, особенно у лиц старших возрастных групп, курильщиков, когда выраженная одышка является основным симптомом. Больным с ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ требуется более тщательное обследование, и создаются определенные сложности выбора адекватной терапии. Трудность диагностики ХСН у больных ХОБЛ заключается в том, что клинические проявления схожи и порой маскируются одышкой, интенсивность которой растет при физической нагрузке и способствует неблагоприятному прогнозу [4, 15, 16]. Поэтому наряду с лабораторными и инструментальными методами исследования, согласно стандартам ведения больных с ИБС и ХСН, необходимо использовать рентгенографию органов грудной клетки и исследовать функцию внешнего дыхания (ФВД) с помощью спирометрии с определением ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в стабильной фазе заболевания. Однако надо помнить, что у больных с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) может отмечаться уменьшение ОФВ₁ и ФЖЕЛ на 20% по сравнению со здоровыми лицами, но при этом отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ не изменяется и остается на высоком уровне (более 70%), что исключает ХОБЛ. С другой стороны, эхокардиография (ЭхоКГ), являющаяся важным методом диагностики ХСН, при ХОБЛ из-за существенного уменьшения размеров акустического окна вследствие гиперинфляции может отражать неудовлетворительное качество получаемых изображений у 10–50% больных [16, 17]. В то же время ХОБЛ способна влиять на сердечную функцию и результаты диагностических тестов, приводя к повышению уровня натрийуретических пептидов (мозговой натрийуретический пептид – BNP > 35 пг/мл и/или N-терминальный прогормон мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP > 125 пг/мл). Таким образом, помимо анамнеза, клинической картины для установки диагноза ХСН ишемического генеза и ХОБЛ рекомендуется дополнительно использовать следующие критерии:

- повышение уровня натрийуретических пептидов;
- объективное подтверждение при ЭхоКГ-исследовании структурно-функциональных нарушений сердца (снижение фракции выброса);
- спирометрическая оценка ОФВ₁ и индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ [18–20].

Согласно заключению международной программы «Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких» (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2017) спирометрия является «золотым стандартом» диагностики и мониторингирования ХОБЛ. Во всем мире 14 октября с 2010 г. объявлен Днем спирометрии, что подчеркивает важность этого метода в оценке обструкции дыхательных путей.

Современная терапия ХСН и ХОБЛ определяется отечественными и международными рекомендациями (ОССН 2016, GOLD 2017). Однако следует констатировать, что в этих документах мало внимания уделяется таким коморбидным состояниям, как ХСН и ХОБЛ, с которыми довольно часто сталкиваются врачи в реальной клинической практике. Поэтому ведение больных с кардиопульмональной патологией и ХСН является до настоящего времени предметом дискуссий [11, 14, 20, 21], в основном касающихся эффективности и безопасности бронходилататоров как основы терапии стабильной ХОБЛ. Вопрос о том, могут ли бронходилататоры повышать риск прогрессирования сердечной недостаточности, развития побочных эффектов и ухудшать прогноз больных на фоне ХОБЛ, остается открытым.

Бронходилататоры в течение многих лет считались препаратами, обладающими потенциальным аритмогенным эффектом. В основном это касалось короткодействующих β_2 -агонистов и теофиллинов, которые могут быть причиной развития тахикардии, мерцательной аритмии и экстрасистол [14, 16, 19]. Большинство клинических исследований указывают, что длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) у больных ХОБЛ имеют удовлетворительный профиль сердечно-сосудистой безопасности [22]. Но это положение нельзя перенести полностью на больных с сердечно-сосудистой патологией, в частности с ХСН, при которой происходит изменение β -рецепторной системы, а именно на фоне сохранения неизменного уровня β_2 -рецепторов, развивается даунрегуляция β_1 -рецепторов, приводящая к повышению чувствительности к инотропным эффектам [23]. Поэтому больные, принимающие ДДБА, требуют особого наблюдения, возможной госпитализации и экстренного оказания помощи по поводу ХСН в первые 2–3 нед, особенно у лиц со сниженной ФВЛЖ < 30% [12]. Однако в других исследованиях не было получено повышение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертельных исходов у пациентов с ХСН при применении ДДБА [22].

Короткодействующие антихолинергетики, такие как ипратропий бромид, также могут повышать риск развития сердечной недостаточности [23]. Что касается применения длительно действующих антихолинергиков (ДДАХ), таких как тиотропий, гликопироний, аклидий и даже их комбинации с ДДБА, в многочисленных клинических исследованиях не было получено данных о повышении риска развития ХСН и других ССО [24–26].

Кроме того, на сегодняшний день нет прямых доказательств того, что больные ХОБЛ должны лечиться иначе при сопутствующей ХСН (GOLD, 2017).

Особый интерес в длительной коррекции бронхообструктивного синдрома у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ представляют длительно действующие ДДАХ – тиотропий бромид и ДДБА – индакатерол и их комбинация. К настоящему времени оба препарата имеют высокую доказательную базу по улучшению показателей функции легких, безопасности, клинической эффективности и включены в рекомендации GOLD.

Целью нашего исследования является оценка клинического состояния, качества жизни, параметров внутрисердечной гемодинамики и бронхиальной проводимости у больных с ХСН с кардиопульмональной патологией и возможности их эффективной и безопасной коррекции при применении тиотропия бромида и индакатерола в составе терапии.

Материалы и методы

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 50–75 лет, страдающих ХСН II–III ФК (по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, New York Heart Association – NYHA) ишемического генеза (постинфарктный кардиосклероз) и ХОБЛ средней тяжести и тяжелого течения

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ИБС и ХОБЛ с развитием ХСН II–III ФК (M±sd)
Table 1. Clinical characteristics of patients with IHD and COPD with CHF II–III functional class (M±sd)

Признаки	1-я группа (40 больных)	2-я группа (36 больных)	3-я группа (34 больных)
Мужчины/женщины	30/10	26/10	25/9
Средний возраст, лет	63,7±4,2	67,6±2,3	65,8±3,1
Курильщики, n (%)	31 (78)	29 (81)	29 (79)
Индекс курящего человека, пачка/лет	18,3±4,9	17,5±3,7	16,8±4,1
II ФК ХСН, n (%)	24 (60)	23 (64)	22 (64)
III ФК ХСН, n (%)	16 (40)	13 (36)	12 (36)
Средняя величина, ФК ХСН	2,6±0,4	2,5±0,3	2,7±0,2
Одышка 1-й степени, n (%)	14 (35)	13 (36)	12 (35)
Одышка 2-й степени, n (%)	26 (65)	23 (64)	22 (65)
Средняя величина одышки (MRC)	1,8±0,4	1,9±0,6	2,0±0,4
Стенокардия II ФК, n (%)	9 (22,5)	9 (25)	8 (24)
Стенокардия III ФК, n (%)	4 (10)	6 (17)	6 (18)
Мерцательная аритмия, n (%)	14 (35)	10 (28)	7 (21)
Прием ИГКС, n (%)	10 (25)	8 (22)	7 (21)
Проба с 6-минутной ходьбой, м	322±38	321±34,3	295±35,4
Шкала оценки клинического состояния, баллы	6,8±1,2	6,6±1,1	6,4±1,3
Средний балл качества жизни MLHFQ	58,3±5,1	52,7±7,6	54,2±6,6
Средний балл качества жизни по SGRQ, %	70,2±6,4	67,3±5,2	71,4±5,3
• «Симптомы»	74,2±4,3	79,4±5,7	74,4±5,2
• «Активность»	76,4±3,6	76,8±4,4	75,6±3,9
• «Влияние»	60,3±4,2	64,1±6,2	62,3±5,4
ХОБЛ 2-й степени (50%<ОФВ ₁ <80%), n (%)	24 (60)	20 (55)	17 (50)
ХОБЛ 3-й степени (30%<ОФВ ₁ <50%), n (%)	16 (40)	16 (45)	17 (50)
Частота сердечных сокращений, уд/мин	83,2±9,3	85,4±7,6	84,9±8,2
Среднесуточное систолическое АД, мм рт. ст.	135,2±12,3	132,4±14,2	134,1±13,5
Среднесуточное диастолическое АД, мм рт. ст.	85,1±9,2	82,3±8,8	80,4±8,3

(GOLD, 2013) с дыхательной недостаточностью 1–2-й степени. Легочный процесс был вне обострения. ФВЛЖ по данным ЭхоКГ у всех больных была менее 45%.

Для оценки тяжести ХСН использовали классификацию NYHA. Диагноз ХОБЛ ставили на основании рекомендаций GOLD, 2013. С целью количественной оценки выраженности дыхательной недостаточности использовали шкалу диспноэ Medical Research Council Dyspnea Scale (MRC) – модификация шкалы Флетчера.

В исследование не включали пациентов, имеющих ХСН IV ФК (по NYHA), острый ИМ в течение 3 мес, предшествовавших включению в исследование, врожденные или приобретенные пороки сердца, дилатационную и гипертрофическую кардиомиопатию, стойкую артериальную гипотензию (с артериальным давлением – АД<90/60 мм рт. ст.) или злокачественную артериальную гипертензию, обострение ХОБЛ, бронхиальную астму без формирования ХОБЛ, стеноз почечных артерий, выраженные нарушения функции печени и почек.

Всего обследовали 110 больных, средний возраст 67,1±6,9 года. Из них 80 (73%) мужчин и 30 (27%) женщин. Средний балл одышки по шкале MRC составил 1,8±0,5. Средний ФК ХСН (по NYHA) – 2,5±0,7. Курильщиками были 71 (71%) пациент. Стенокардию II–III ФК определяли у 42 (38%) больных.

Все больные получали стандартную терапию ХСН, включающую β-адреноблокатор небиволол (Небилет, «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Фарма ГмбХ», Италия, Германия), блокатор рецепторов ангиотензина II – лозартан (Козаар фирмы «Мерк Шарп & Доум», Нидерланды), диуретики при синдроме задержки жидкости, сердеч-

ные гликозиды по поводу тахисистолической формы мерцательной аритмии получал 21 (19%) пациент, нитраты по показаниям и ХОБЛ – пролонгированные бронходилататоры. Системные кортикостероиды в стабильно малых дозах получал 21 (19%) пациент по меньшей мере в течение 3 мес, предшествовавших исследованию, которое проводили в несколько этапов.

На I этапе, проходившем в стационарных условиях, осуществляли терапию, направленную на прекращение приступов сердечной астмы, уменьшение одышки и отеков, достижение положительного диуреза и появления возможности эффективной пероральной и ингаляционной терапии.

Затем пациентов после подписания информированного согласия рандомизировали случайным образом на 3 группы: в 1-ю вошли 40 больных (30 мужчин и 10 женщин). Пациенты этой группы в дополнение к терапии получали тиотропиум бромид (Спирива, «Берингер Ингельхайм, Фарма ГмбХ & Ко», Германия) в дозировке 18 мкг ингаляционно через ХандиХалер однократно в сутки.

Вторую группу составили 36 больных (26 мужчин и 10 женщин), которые получали индакатерол (Онбрез Бризхалер, «Новартис») ингаляционно в дозе 150 мкг/сут.

В 3-ю группу вошли 34 пациента (25 мужчин и 9 женщин), которые дополнительно получали тиотропиум и индакатерол в ингаляциях в дозировке 18/150 мкг однократно в сутки.

Подбор дозировки лозартана и небиволола осуществляли в стационарных условиях методом титрования. Начальная доза лозартана 12,5 мг (в случае исходной артериальной гипотонии она была снижена до 6,25 мг), небиво-

Таблица 2. Динамика клинических показателей у пациентов с ХСН II–III ФК на фоне различных схем комплексной терапии (Δ, %)
 Table 2. Clinical characteristics of patients with IHD and COPD with CHF II–III functional class (M±sd) Dynamics of clinical characteristics in patients with CHF II–III functional class at the background of different regimen of combined therapy use, Δ, %

Показатели	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=36)	3-я группа (n=34)	p ₁₋₂	p ₂₋₃
Средняя величина ФК	-16,0*	-18,1*	-21,2*	>0,05	>0,05
Средняя величина одышки	-22,1**	-25,2*	-28,5*	>0,05	<0,05
Проба с 6-минутной ходьбой, м	+18,7*	+22,3**	+29,4**	>0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по MLHFQ	-28**	-24*	-32,9*	>0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по SGRQ	-17,4*	-19,6*	-24,4*	>0,05	<0,05
• «Симптомы»	-12,8	-10,6	-14,1		
• «Активность»	-22,5*	-23,4*	-26,4*		
• «Влияние»	-9,2	-8,3	-13,7		
Шкала оценки клинического состояния, баллы	-38,3**	-37,1**	-43,5**	>0,05	<0,05

*p<0,05; **p<0,01.

лола – 1,25–2,5 мг/сут. При этом оценивали динамику клинического состояния пациентов с учетом цифр АД и суточного диуреза. Больных наблюдали в стационаре не менее одной недели от начала этапа титрования дозы. В дальнейшем при стабильном состоянии пациентов выписывали и наблюдали амбулаторно. В ходе титрования дозировки лозартана и небиволола удваивали каждые 2 нед после клинического осмотра больных. При этом учитывали динамику самочувствия пациентов за истекший период, выраженность одышки, слабость, утомляемость, суточный диурез, кратность приема диуретиков, появление или нарастание отеков, динамику АД и пр.

Во время подбора дозы лозартана и небиволола контрольные явки больных назначали каждые 2 нед, в дальнейшем – 1 раз в месяц. В процессе титрования достигали наибольшую переносимую дозу, при этом средняя дозировка лозартана составила 44,5±3,5 мг/сут, небиволола – 4,5–1,2 мг/сут. Больные наблюдались в течение 6 мес.

Всем больным проводили комплексное клиничко-инструментальное обследование. Оценку клинической эффективности терапии проводили по динамике симптомов ХСН и ХОБЛ с определением наличия и степени выраженности застойных явлений по малому и большому кругу кровообращения, явлений бронхообструкции. Ключевыми моментами в оценке клинического состояния было определение ФК ХСН по NYHA, степени выраженности одышки по MRC, степени выраженности ХОБЛ. Толерантность к физической нагрузке изучали с помощью пробы с 6-минутной ходьбой. Оценка качества жизни пациентов проводилась с использованием опросника Миннесотского университета (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – MLHFQ) для больных с ХСН и Респираторного опросника Госпиталя Святого Георгия (ST-George Respiratory Questionnaire – SGRQ).

Исследование параметров внутрисердечной гемодинамики, функционального состояния миокарда с оценкой ФВЛЖ, степени легочной гипертензии (среднего давления в легочной артерии – СрДЛА) оценивали с помощью ЭхоКГ на аппарате Voluson 730 Expert (GE, США) с использованием двухфазной (В-режим), одномерной (М-режим) ЭхоКГ и доплерографии.

Оценка ФВД проводилась на спирометре открытого типа SpiroUSB, работающего с компьютерной программой Spida 5 по стандартной методике. Бронходилатационный тест считался обратимым при приросте ОФВ₁ >15% или более 200 мл.

Для контроля АД, сердечного ритма и выявления эпизодов ишемии миокарда применяли суточное мониторирование АД с одновременной регистрацией электрокардиографии осциллометрическим методом с использованием портативного регистратора CardioTens (Meditech, Венгрия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

В исследовании участвовали 110 больных с ХСН II–III ФК с постинфарктным кардиосклерозом, имевших сниженную (45% и ниже) ФВЛЖ в сочетании с ХОБЛ 2–3-й степени. (по GOLD, 2013). Клиническая характеристика представлена в табл. 1.

Проводимая терапия с применением тиотропия и индакатерола хорошо переносилась больными, не вызывая значимых побочных реакций, отказов от приема препаратов за время наблюдения не было.

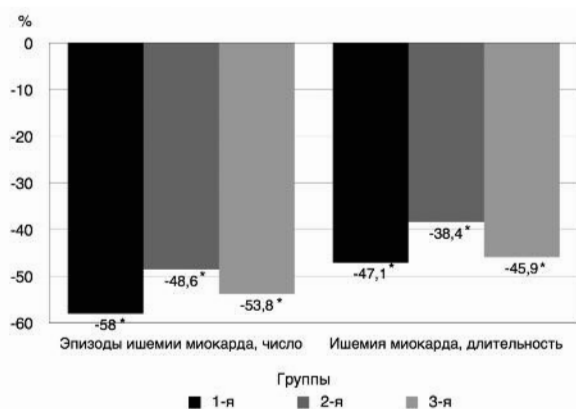
Единственным побочным действием тиотропия, наблюдаемым у 12% больных, была небольшая сухость во рту, что соответствует результатам других исследований [25]. Хорошая переносимость была отмечена у индакатерола. У 14% больных были зафиксированы легкий тремор и повышение активности, которые не потребовали отмены препарата и в процессе лечения исчезли, у 5% на начальных этапах лечения развивалась умеренная тахикардия, которая контролировалась приемом небиволола. Важным моментом исследования явилась безопасность 6-месячного назначения ДДАХ и ДДБА со стороны сердечно-сосудистой системы; не было выявлено значимых нарушений ритма, прогрессирования ИБС и ХСН.

У больных всех 3 групп на фоне комплексной терапии отмечалось улучшение клинического течения заболевания, качества жизни, что выражалось в уменьшении ФК ХСН, степени выраженности одышки, увеличении толерантности к физической нагрузке и улучшении качества жизни, что объясняется улучшением бронхиальной проходимости за счет снижения холинергического тонуса и прямой стимуляции β₂-адренорецепторов, приводящей к расслаблению гладкой мускулатуры дыхательных путей и уменьшению вследствие этого гипоксии, что благоприятно сказывается и на состоянии сердечно-сосудистой системы. Динамика клинических показателей на фоне различных схем терапии представлена в табл. 2.

Через 6 мес наблюдения отмечено достоверное снижение количества приступов стенокардии и потребности в сублингвальном нитроглицерине. Так, в 1-й группе эти показатели снизились на 18 и 17%, во 2-й – на 42 и 36%, 3-й – на 40 и 38% соответственно.

Проводимая терапия исследуемых групп больных осуществлялась под контролем суточного мониторирования АД с одновременной регистрацией электрокардиографии. Это позволило избежать развития гипотонии на этапах титрования препаратов и оценить безболевые эпизоды ишемии миокарда (ББИМ). Известно, что у пациентов с кардиопульмональной патологией на фоне прогрессирующей

Динамика частоты и продолжительности эпизодов ишемии миокарда на фоне разных схем комплексной терапии.
Dynamics of frequency and duration of myocardial ischemia episodes at the background of different regimen of combined therapy.



* $p < 0,01$ – достоверность различий относительно исходных показателей.
* $p < 0,01$ – significance of differences in comparison with baseline.

шей гипоксемии болевая ишемия регистрируется в меньшей степени, чем ББИМ, которая также опасна в плане развития прогноза ССО. Исходно ББИМ была зарегистрирована в 1-й группе у 22 (55%) больных, количество эпизодов составило $15,8 \pm 6,2$, длительность – $36,7 \pm 15,2$ мин. Во 2-й группе эпизоды ишемии были у 19 (53%) больных, количество – $16,7 \pm 5,8$, длительность – $38,3 \pm 13,5$ мин. У 20 (59%) больных 3-й группы имела ББИМ, количество эпизодов составило $15,3 \pm 4,4$, длительность – $37,4 \pm 14,1$ мин. Проводимая терапия привела к достоверному уменьшению количества эпизодов ишемии на 58, 48,6 и 53,8% (все $p < 0,05$) и длительности ишемии на 47,1, 38,4 и 45,9% соответственно в 1, 2 и 3-й группах (см. рисунок). Уменьшение частоты и длительности эпизодов ишемии во всех группах наблюдения можно расценить как проявление антиишемического действия небиволола и лозартана. Включение бронходилататоров и их сочетания в состав терапии достоверно усилило данный эффект, приводящий к улучшению вентиляционной функции легких и уменьшению выраженности гипоксии.

Известно, что гиперинфляция легких при ХОБЛ связана со снижением конечно-диастолического наполнения ЛЖ и тем самым приводит к сокращению толерантности к физической нагрузке, повышению частоты ССО и смертности [27].

Одно из первых пилотных исследований по сравнительной эффективности тиотропия и будесонида/формотерола на показатели спирометрии и выраженность гиперинфляции легких у больных ХОБЛ показало, что оба средства существенно улучшают скоростные и объемные показатели легких. Однако влияние тиотропия на гиперинфляцию было более значительным, что доказывает значимый вклад холинергических воздействий в ограничение экспираторного потока при ХОБЛ [24].

Кроме того, согласно результатам исследования CLAIM, двойная бронходилатация с применением гликопирония бромидом и индакатеролом явилась более эффективным средством снижения гиперинфляции легких по сравнению с комбинацией глюкокортикостероидов и ДДБА. Проведенная работа подтвердила целесообразность и безопасность совместного применения ДДБА и ДДАХ (J.Nohlfeld). В нашем исследовании применялась терапия тиотропием и индакатеролом, которая также подтвердила безопасность и эффективность их назначения у больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ.

При анализе динамики показателей качества жизни хотелось бы обратить внимание на характер изменений на основании опросника SGRQ, который достоверно улуч-

шился во всех группах наблюдения, более значимо в 3-й, только в разделе «активность» ($p < 0,05$), относящейся к физической активности, которая вызывает одышку или ограничивается таковой. Что касается оценки разделов «симптомы» и «влияние», то они имели лишь тенденцию к уменьшению.

Интегральным показателем сократительной способности миокарда ЛЖ является ФВ, которая увеличилась на фоне лечения с $37,2 \pm 1,9$ на $20,9\%$ ($p < 0,05$) в 1-й группе, с $36,1 \pm 3,1$ на $18,3\%$ ($p < 0,05$) – во 2-й и с $35,3 \pm 3,2$ на $22,5\%$ ($p < 0,01$) – в 3-й. Межгрупповые различия достигли статистической значимости ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$).

Исходные показатели СрДЛА были повышены и составили $24,8 \pm 0,7$, $24,2 \pm 1,5$ и $25,8 \pm 2,1$ мм рт. ст. в 1, 2 и 3-й группах. На фоне проводимой терапии было отмечено снижение СрДЛА соответственно на 25,2, 22,8 и 26,7%, что указывает на уменьшение степени легочной гипертензии, более выраженной при сочетанной терапии небивололом, лозартаном, обладающими вазодилатирующим, вазопротективным действием и комбинацией тиотропия с индакатеролом.

Включение небиволола и лозартана в комплексную терапию способствовало улучшению структурно-функциональных показателей правых и левых отделов сердца. Добавление в схему лечения тиотропия бромидом и индакатеролом улучшало бронхиальную проходимость, уровень вентиляции легких и как следствие – уменьшало гипоксию. Данная комбинация приводит к большим положительным структурно-функциональным изменениям сердца, увеличению ФВ, к чему мы стремимся в ведении больных с ХСН и ХОБЛ. При этом наиболее выраженная положительная динамика касается СрДЛА и общего периферического сосудистого сопротивления, что напрямую связано с улучшением альвеолярно-капиллярных взаимоотношений и уменьшением гипоксии [21].

Изменение параметров ФВД у больных с ИБС, осложненной ХСН II–III ФК и ХОБЛ, на фоне терапии

Известно, что ХОБЛ характеризуется нарушением бронхиальной проходимости, изменением дыхательных объемов, поэтому нами исследовалась динамика скоростных и объемных показателей ФВД на фоне проводимой терапии.

Исходно в изучаемых группах больных были резко снижены следующие показатели ФВД: ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекс Генслера, максимальные объемные скорости (МОС) выдоха в большей степени на уровне мелких бронхов, что в целом свидетельствует об обструкции как центральных, так и периферических дыхательных путей. Уменьшение жизненной емкости легких, по-видимому, обусловлено рестриктивными изменениями в них на фоне пневмосклероза и застойных явлений в малом круге кровообращения.

У пациентов всех групп наблюдения исходно были снижены и мгновенные объемные скорости выдоха, что свидетельствует об обструкции как периферических, так и центральных дыхательных путей.

Так, показатели МОС₂₅, характеризующие состояние крупных бронхов, составляли в процентах от должного в 1-й группе – $62,2 \pm 2,9\%$, 2-й – $63,2 \pm 3,2\%$, 3-й – $63,2 \pm 3,0\%$; значения МОС₅₀ в 1-й группе – $53,3 \pm 3,1\%$, 2-й – $51,2 \pm 2,8\%$, 3-й – $52,9 \pm 2,9\%$; значения МОС₇₅, характеризующие проходимость мелких дыхательных путей, были снижены в 1-й группе до $41,1 \pm 2,3\%$, 2-й – $41,9 \pm 2,1\%$, 3-й – до $40,5 \pm 2,6\%$. Максимальное уменьшение МОС в точке выдоха 75% жизненной емкости легких свидетельствует о преимущественном поражении мелких дыхательных путей, что наиболее характерно для ХОБЛ.

Бронхолитическая терапия является краеугольным камнем лечения ХОБЛ. В настоящее время нет доказательств преимущества назначения антихолинергических препаратов над β_2 -агонистами и наоборот. Каждый конкретный

Таблица 3. Динамика параметров ФВД (Δ , %) при терапии ХСН II–III ФК на фоне ИБС в сочетании с ХОБЛ
Table 3. Dynamics of respiratory function parameters (Δ , %) in treated patients with CHF II–III functional class comorbid with IHD and COPD

Показатели	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=36)	3-я группа (n=34)	P_{1-2}	P_{2-3}
ФЖЕЛ	+9,2*	+13,8*	+18,2*	<0,05	>0,05
ОФВ1	+10,4*	+7,8*	+11,9*	>0,05	<0,05
МОС25	+12,4*	+12,9*	+14,6*	<0,05	<0,05
МОС50	+13,4*	+14,4*	+17,8*	>0,05	>0,05
МОС75	+30,4**	+29,7**	+34,5**	>0,05	>0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	+13,2*	+8,9*	+14,2*	>0,05	<0,05

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – достоверность различий относительно исходных показателей.
 * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – significance of differences in comparison with baseline.

случай решает в пользу того препарата, который в большей степени приводит к улучшению симптомов. Однако уже в 2005 г. была показана выраженная клиническая эффективность при комбинированной терапии ДДАХ и ДДБА [28, 29]. Ряд дальнейших исследований подтвердил, что комбинация указанных препаратов повышает эффективность лечения, оказывает большее влияние на ОФВ₁, улучшает переносимость и риск развития побочных реакций, чем каждый препарат в отдельности.

Преимущества такой комбинации основываются на разных механизмах действия и точках приложения. Так, холинолитики препятствуют действию ацетилхолина на М₁- и М₃-рецепторы бронхов, снимают вагусный спазм гладкой мускулатуры бронхов, уменьшают образование бронхиального секрета, предотвращают коллапс дыхательных путей, подавляют стимуляцию мускариновых рецепторов и снижают экспрессию эндотелина-1 в фибробластах, оказывая антифибротический эффект [11, 13, 23, 25]. Применение этой группы препаратов у больных ХОБЛ приводит к значительному уменьшению респираторной смертности и частоты тяжелых обострений. Особенно важно подчеркнуть, что длительное использование ДДАХ не редуцирует чувствительность М-холинорецепторов, что позволяет их эффективно применять и в пожилом возрасте. Имеется мнение, что ДДАХ видятся даже несколько предпочтительнее по сравнению с ДДБА для лечения ХОБЛ и ХСН со сниженной ФВ [19]. Кроме того, пилотное исследование, проведенное Р. Santus и соавт. (2006 г.), показало, что титропиум более значительно оказывал влияние на гиперинфляцию легких по сравнению с комбинацией будесонида/формотерола. Этот вывод доказывает важный вклад холинергических механизмов в ограничение экспираторного потока при ХОБЛ [24].

ДДБА стимулируют β_2 -адренорецепторы, оказывают расслабляющее действие на мускулатуру бронхов и увеличивают уровень циклического аденозинмонофосфата, стимулирующего циклическую функцию эпителия, улучшают мукоцилиарный клиренс.

Кроме того, оба препарата работают в течение 24 ч независимо от циркадной активности симпатической и парасимпатической системы, и совместное назначение холинолитика позволяет предотвратить адренергическую стимуляцию β_2 -агонистами выработки ацетилхолина [28].

Как видно из табл. 3, односторонние положительные изменения ФВД отмечались во всех группах наблюдения. Применение небиволола и лозартана вносит вклад в положительные изменения параметров ФВД, что может быть обусловлено снижением давления в легочной артерии, уменьшением застойных явлений в малом круге кровообращения и приводит к улучшению капиллярно-альвеолярных взаимоотношений, повышению эластичности бронхолегочной ткани. Однако значимую роль в коррекции бронхообструктивного синдрома определяют включение в комплексную терапию титропиума бромид, индакатерол и их сочетанное применение, прирост параметров ФВД

становится более выраженным, особенно это касается ОФВ₁ и МОС₇₅, отражающих наличие хронической обструкции дыхательных путей и, в частности, состояние мелких бронхов, что считается проявлением бронхолитического эффекта указанной группы препаратов.

Однако ни в одной из групп наблюдения величины ФЖЕЛ и ОФВ₁ не достигли нормальных значений, что свидетельствует о необратимых изменениях бронхиальной стенки и паренхимы легкого у пациентов с ХОБЛ.

Таким образом, применение М-холинолитика титропиума бромид и ультрадлительного действия агониста β_2 -рецепторов индакатерола как в отдельности, так и в их комбинации, в сочетании с β_1 -адреноблокатором небивололом и блокатором рецепторов ангиотензина 1-го типа лозартаном в терапии ХСН II–III ФК ишемического генеза с ХОБЛ 2–3-й степени тяжести существенно улучшает клиническое состояние, уменьшает ФК ХСН, снижает степень выраженности одышки, повышает переносимость физической нагрузки, качество жизни больных, ФВЛЖ, уменьшает легочную гипертензию, улучшает параметры ФВД и прогноз. Пролонгированные бронходилататоры титропиум бромид и индакатерол являются эффективными и безопасными средствами лечения бронхообструктивного синдрома у больных с ХСН и ХОБЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Карпов Р.С., Дудко В.А., Кляшев С.М. Сердце-легкие. Томск, 2004. [Karpov R.S., Dudko V.A., Klyashev S.M. Serdtse-legkie. Tomsk, 2004 (in Russian).]
- Чучалин А.Г. Руководство по респираторной медицине. М., 2007. Т. 2. [Chuchalin A.G. Rukovodstvo po respiratornoi meditsine. Moscow, 2007. T. 2 (in Russian).]
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011).
- Campo G, Pavesini 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): 147–57.
- O'Kelly N, Robertson W, Smith J et al. Short-term outcomes in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the community. World J Cardiol 2012; 4 (3): 66–71.
- Selvaraj GL, Gurm HS, Gupta R et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2005; 96: 756–9.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ХОБЛ: место кардиоваскулярной патологии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009; 4: 9–16. [Karoli N.A., Rebrov A.P. Komorbidnost' u bol'nykh KhOBL: mesto kardiovaskuliarnoi patologii. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2009; 4: 9–16 (in Russian).]
- Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. Chest 2002; 121: 127–30.
- Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А., Ратова Л.Г. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества). Системные гипертензии. 2013; 10 (1): 5–34.

- [Chazova I.E., Chuchalin A.G., Zykov K.A., Ratova L.G. The diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive inflammatory pulmonary diseases (Guidelines of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the Russian Respiratory Society). *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (1): 5–34 (in Russian).]
10. Anthonisen NR, Connet JE, Enright PL et al. Lung Heart Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
 11. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардиопульмональные взаимоотношения. Сердце. 2007; 6: 308–9. [Avdeev S.N., Baimakanova G.E. Strategiya vedeniya kardiologicheskogo patsienta, stradayushchego KhOBL. *Kardio-pul'monal'nye vzaimootnosheniya. Serdtse*. 2007; 6: 308–9 (in Russian).]
 12. Чучалин А.Г., Айсанов А.З. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. Избранные лекции по терапии. Сборник лекций. Под ред. Г.П.Арутюнова. М., 2017. [Chuchalin A.G., Aisanov A.Z. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh i serdechno-sosudistaya komorbidnost'. *Izbrannye lektzii po terapii. Sbornik lektsii. Pod red. G.P.Arutiunova. Moscow, 2017* (in Russian).]
 13. Евдокимов А.Г., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В., Клевцова Е.Ю. Применение небиволола в комплексной терапии ХСН у больных кардиопульмональной патологией. *Consilium Medicum*. 2009; 13 (1): 1–7. [Evdokimov A.G., Kovalenko E.V., Evdokimov V.V., Klevtsova E.Yu. *Primenenie nebivolola v kompleksnoi terapii KhSN u bol'nykh kardiopul'monal'noi patologiei. Consilium Medicum*. 2009; 13 (1): 1–7 (in Russian).]
 14. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (1): 54–61. [Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. *Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular disease: in the context of guidelines. Consilium Medicum*. 2018; 20 (1): 54–61 (in Russian).]
 15. Федотов П.А., Ситникова М.Ю., Сафьянова Н.В., Шапорова Н.Л. Хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза и хроническая обструктивная болезнь легких: возможности комбинированной терапии, включающей небиволол. *Клиницист*. 2013; 3–4: 40–7. [Fedotov P.A., Sitnikova M.Yu., Saf'yanova N.V., Shapорова N.L. *Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' ishemicheskogo geneza i khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh: vozmozhnosti kombinirovannoi terapii, vkluchaiushchei nebivolol. Klinitsist*. 2013; 3–4: 40–7 (in Russian).]
 16. Hawkins NM, Petri MC, Macdonald MR. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Beta-blockers and Beta-agonists. *J Am Coll Cardiol* 2011; 2457 (21): 2127–38.
 17. 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; 27 (1): 13–20. [Aisanov Z.P., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. *Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh: algoritm priniatiia reshenii. Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20 (in Russian).]
 18. GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2017.
 19. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журн. Сердечная недостаточность*. 2017; 18 (1): 3–40. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. *Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (KhSN). Zhurn. Serdechnaya nedostatochnost'*. 2017; 18 (1): 3–40 (in Russian).]
 20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. ESC Scientific Dokument Group. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, 2016. *Рос. кардиол. журн.* 2017; 1 (141): 7–81. [Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. *ESC Scientific Dokument Group. Rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniiu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti, 2016. Ros. kardiolog. zhurn.* 2017; 1 (141): 7–81 (in Russian).]
 21. 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. *Кардиосоматика*. 2018; 9 (1): 32–9. [Evdokimov V.V., Kovalenko E.V., Evdokimova A.G. et al. *Osobennosti strukturno-funktsional'nykh izmenenii serdechno-sosudistoi sistemy i ikh korrektsiya u patsientov s KhSN v sochetanii s kardiopul'monal'noi patologiei. Kardiosomatika*. 2018; 9 (1): 32–9 (in Russian).]
 22. Княжеская Н.П. Терапия хронической обструктивной болезни легких: возможности индакатерола. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (11): 13–7. [Kniazeskaia N.P. *Terapiia khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh: vozmozhnosti indakaterola. Consilium Medicum*. 2017; 16 (11): 13–7 (in Russian).]
 23. Куценко М.А. Комбинированные бронхолитики длительного действия вилантерол/умеклидид бромид для лечения ХОБЛ. *РМЖ*. 2015; 18: 1109–15. [Kutsenko M.A. *Kombinirovannye bronkholitiki dlitel'nogo deistviia vilanterol/umeklidida bromid dlia lecheniia KhOBL. RMZh*. 2015; 18: 1109–15 (in Russian).]
 24. Santus P, Centanni S, Verga M et al. Comparison of the acute effect of tiotropium versus a combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol on the degree of resting pulmonary hyperinflation. *Res Med* 2006; 100: 1277–81.
 25. Айсанов З.В., Новиков Ю.К. Антихолинергические препараты в лечении ХОБЛ. Трудный пациент. 2012; 10 (5): 9–13. [Aisanov Z.V., Novikov Yu.K. *Antikholinergicheskie preparaty v lechenii KhOBL. Trudnyi patsient*. 2012; 10 (5): 9–13 (in Russian).]
 26. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Федорова Т.В., Теблов К.И. Особенности лечения больных с кардиопульмональной патологией. *Мед. алфавит*. 2016; 2 (16): 46–50. [Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Fedorova T.V., Tebloev K.I. *Osobennosti lecheniia bol'nykh s kardiopul'monal'noi patologiei. Med. alfavit*. 2016; 2 (16): 46–50 (in Russian).]
 27. 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): 32–8.
 28. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting b2-agonists and muscarinic in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 257–67.
 29. Salpenter SR, Buckley NS, Salpenter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not b2-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 1011–9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Евдокимов Владимир Вячеславович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: vvevdokimov@rambler.ru

Евдокимова Анна Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», засл. врач РФ

Коваленко Елена Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Воронина Галина Васильевна – сотр. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Vladimir V. Evdokimov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: vvevdokimov@rambler.ru

Anna G. Evdokimova – D. Sci. (Med.), Prof., A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Elena V. Kovalenko – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Galina V. Voronina – Research Officer, A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.10.2018

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2019