

Оригинальные исследования / Original research



КРАСНОЯРСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
1942/2022

© ГОРСКИЙ П. О., ГОНЧАРОВА Е. В.

УДК: 616.155.191: 616.12-008.1

DOI: 10.20333/25000136-2022-4-46-53

Кардиогемодинамические показатели миокарда у пациентов с истинной полицитемией

П. О. Горский, Е. В. Гончарова

Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить структурно-функциональные показатели сердца у больных истинной полицитемией.

Материал и методы. У 63 больных с истинной полицитемией I-IIБ стадии (27 мужчин и 36 женщин) и 52 здоровых лиц были изучены параметры эхокардиографии, доплерографии, тканевой доплерографии фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов и параметры продольной деформации миокарда левого желудочка.

Результаты. У пациентов с истинной полицитемией происходит увеличение камер сердца, развивается гипертрофия межжелудочковой перегородки в 20,6 % случаев, легочная гипертензия – в 39,7 % случаев, глобальная диастолическая дисфункция левого желудочка – в 84,1 % случаев, диастолическая дисфункция фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов, снижение параметров продольной деформации левого желудочка, свидетельствующее о нарушении его сократительной функции.

Заключение. Нарушения параметров тканевой доплерографии фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов и продольной деформации миокарда левого желудочка могут служить ранними критериями диагностики дисфункции миокарда у больных истинной полицитемией.

Ключевые слова: истинная полицитемия, эхокардиография, тканевая доплерография, диастолическая дисфункция левого желудочка, продольная деформация миокарда левого желудочка, гипертрофия левого желудочка, легочная гипертензия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Для цитирования: Горский П.О., Гончарова Е.В. Кардиогемодинамические показатели миокарда у пациентов с истинной полицитемией. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(4):46-53. DOI: 10.20333/25000136-2022-4-46-53

Cardiac and hemodynamic parameters of the myocardium in patients with polycythemia vera

P. O. Gorskij, E. V. Goncharova

Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

The aim of the research. To study structural and functional parameters of the heart in patients with polycythemia vera.

Material and methods. A total of 63 patients with stage I-IIb polycythemia vera (27 male and 36 female) and 52 healthy subjects underwent echocardiography, dopplerography, tissue dopplerography of fibrous rings of atrioventricular valves as well as evaluation of longitudinal strain of the left ventricular myocardium.

Results. In patients with polycythemia vera, there is enlargement of heart chambers, interventricular septum hypertrophy develops in 20.6% of the cases, pulmonary hypertension in 39.7% of the cases, global diastolic dysfunction of the left ventricle in 84.1% of the cases, as well as diastolic dysfunction of the fibrous rings of the mitral and tricuspid valves and a decrease in longitudinal strain parameters of the left ventricle indicating impairment of its contractile function.

Conclusion. The decline in parameters of tissue dopplerography of the fibrous rings of the atrioventricular valves and longitudinal strain of the left ventricular myocardium may serve as early criteria for diagnosis of myocardial dysfunction in patients with polycythemia vera.

Key words: polycythemia vera, echocardiography, tissue dopplerography, diastolic dysfunction of the left ventricle, longitudinal strain of the left ventricular myocardium, left ventricular hypertrophy, pulmonary hypertension.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Gorskij PO, Goncharova EV. Cardiac and hemodynamic parameters of the myocardium in patients with polycythemia vera. *Siberian Medical Review.* 2022;(4):46-53. DOI: 10.20333/25000136-2022-4-46-53

Введение

Истинная полицитемия (ИП) (эритремия, болезнь Вакеза, истинная красная полицитемия) – клональное миелопролиферативное заболевание (МПЗ), которое характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза (панмиелоз), с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения, увеличением показателей эритроцитов и повышением концентрации гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в периферической крови (панцитоз), независимостью

эритропоэза от нормальных механизмов регуляции. Пациенты являются носителями мутации JAK2V617F или другой функционально подобной мутации [1].

Заболевание является редкой формой МПЗ. Первичная заболеваемость ИП, по данным зарубежных регистров, составляет 0,4-2,8 случаев на 100 тыс. населения [2]. Популяционные эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности МПЗ в России практически отсутствуют. Ежегодно диагностируется 4-5 новых случаев полицитемии на 1 млн. населения. Наиболее часто дебют заболевания встречается

у мужчин в возрасте 50-60 лет – наиболее значимой в социальном плане и продуктивной прослойки населения.

Актуальность изучения различных аспектов истинной полицитемии обусловлена социальной значимостью заболевания, повышенным риском развития тромботических и геморрагических осложнений у данной категории больных по сравнению с общей популяцией [3], частым поражением сердечно-сосудистой системы [4], а также вероятностью трансформации эритремии в острый миелобластный лейкоз, эритромиелоз или хронический миелолейкоз. Все перечисленные выше события увеличивают инвалидизацию и смертность среди таких пациентов. Большое значение приобретает профилактика и лечение сердечно-сосудистых осложнений, особенно тех, на которые можно повлиять, отсрочить во времени. Более четверти пациентов с ИП имеют явные клинические и электрокардиографические проявления сердечно-сосудистых нарушений, и, вероятно, гораздо больше больных – латентные, выявляемые лишь с помощью инструментальных функциональных методов осложнения.

Механизм действия полицитемии на сердце носит многофакторный характер. Абсолютный эритроцитоз приводит к усилению эритропоза, который нарушает реологические и свертывающие свойства крови. Повышение уровня гемоглобина ведет к возрастанию вязкости крови, что обуславливает склонность к сосудистым тромбозам, гипоксическому повреждению тканей и повышение кровенаполнения внутренних органов, существенно повышает риск развития артериальной гипертензии (АГ), нарушений ритма сердца, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной недостаточности и внезапной смерти [5]. При этом эритроцитоз может быть не только причиной появления сердечно-сосудистой патологии, но и фактором, усугубляющим ее течение.

В доступной литературе имеются немногочисленные данные по исследованиям, в которых проводилось подробное изучение эхокардиографических показателей у больных ИП. Было установлено, что у пациентов с ИП в сочетании с АГ увеличивается масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) с развитием преимущественно концентрической гипертрофии левого желудочка, нарушается диастолическая функция левого желудочка по гипертрофическому типу, при этом патологическая релаксация выявляется у большинства больных вне зависимости от стадии и фазы истинной полицитемии и коррелирует с увеличением ММЛЖ и повышением уровня гемоглобина. Кроме того, у большинства больных ИП с АГ (в 85 % случаев) регистрируется гипокинетический тип гемодинамики. В научной литературе практически отсутствуют данные по исследованию диастолической функции фиброзных колец клапанов сердца, оценке деформации миокарда левого желудочка при эритремии. В этой связи становится актуальным проведение исследования по изучению параметров эхокардиографии, глобальной и региональной диастолической функции желудочков сердца, а также исследованию деформации миокарда левого желудочка у больных истинной полицитемией с целью ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений и поиска возможных путей их коррекции.

Целью исследования явилось: изучить структурно-функциональные показатели миокарда, параметры тканевой доплерографии фиброзных колец клапанов сердца и показатели деформации миокарда левого желудочка у пациентов с истинной полицитемией.

Материал и методы

Были обследованы 63 пациента (27 мужчин и 36 женщин) с диагнозом истинной полицитемии I-IIБ стадии, находящихся на лечении в ГУЗ «Читинская районная больница» г. Читы, ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы. Диагноз ИП был установлен в соответствии с критериями ВОЗ (2008 г. и редакцией 2016 г.) на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей (уровень доказательности А), а также молекулярно-генетического исследования периферической крови (качественная полимеразная цепная реакция на наличие мутации V617F гена JAK2 [1]. Контрольную группу составили 52 здоровых человека. Продолжительность заболевания ИП составила 7,4 [1,5; 11,5] года, уровень гемоглобина – 173,5 [170,8; 174,3] г/л, гематокрита – 52,7 [52,1; 53,2] %, эритроцитов – 6,0 [5,9; 6,1] $\cdot 10^{12}/л$, тромбоцитов – 295,0 [288,9; 301,2] $\cdot 10^{12}/л$, лейкоцитов – 9,0 [9,0; 9,1] $\cdot 10^9/л$. Уровень гемоглобина в группе контроля составил 128,5 [127,9; 130,5] г/л. Большинство пациентов предъявляли жалобы на головные боли и головокружения, шум в ушах, общую слабость, кожный зуд, боли в кончиках пальцев рук (эритромелалгии), чувство дискомфорта и периодические боли в области сердца, реже – боли в животе за счет спленомегалии, одышку при нагрузке, отеки на ногах. Всем пациентам проводились: сбор анамнеза и жалоб (национальность, семейный анамнез, тромбозы в анамнезе, курение, сопутствующие заболевания), полное общеклиническое обследование с измерением антропометрических показателей, эхокардиографическое исследование с доплерографией и тканевой доплерографией фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов, оценка деформации миокарда ЛЖ методом global longitudinal strain (GLS), circumferential strain с помощью ультразвукового сканера экспертного класса «Philips» датчиками X5-1, L12-3, C5-1, по общепринятой методике, в шести последовательных сердечных циклах, измерения проводились трижды, после чего вычислялось среднее значение соответствующего параметра. Измерения проводили стандартным биплановым методом, с расчетом на поверхность тела (BSA) и в В-режиме (индексированный объем ЛП, площадь ЛП, полость ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), фракция выброса по Симпсону и систолическое укорочение).

В исследование не включали пациентов с онкологическими заболеваниями, болезнями сердечно-сосудистой системы ишемического и не ишемического генеза, рядом соматических и эндокринных заболеваний в стадии декомпенсации, с вторичными полицитемиями, а также получающих химиотерапию. Исследование открытое контролируемое, проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и принципами GCP, одобрено ЛЭК, протокол № 92 от 29.10.2018 г.

Размер выборки предварительно не рассчитывался ввиду того, что болезнь Вакеза является достаточно редкой патологией (первичная заболеваемость в среднем менее 1 случая на 100 тыс. населения в год), в исследование включали пациентов, отвечающих критериям включения, и не включали больных с критериями исключения. При проведении статистического анализа авторы руководствовались едиными требованиями для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы, и рекомендациям «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [6]. Анализ нормальности распределения признаков, с учетом численности исследуемых групп, равной более 50 исследуемых, проводился путем оценки критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q₁; Q₃]. Сравнение исследуемых групп проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий V Крамера [7]. Для статистически значимых параметров эхокардиографического исследования на основании ROC-анализа были определены пороговые значения, обладающие наибольшей чувствительностью и специфичностью [8]. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

Результаты и обсуждение

Исследуемые группы пациентов и здоровых лиц были сопоставимы по основным антропометрическим параметрам (табл. 1).

Обращает на себя внимание тот факт, что ИМТ и у больных ИП и у здоровых лиц был увеличен относительно общепринятой нормы, что, вероятно, связано с широким распространением этого явления в общей популяции [9].

При анализе показателей эхокардиографии было установлено, что у пациентов с полицитемией отмечается увеличение поперечного размера ЛП в 1,10 [1,06; 1,10] раза ($p=0,001$), площади ЛП – в 1,35 [1,20;

1,42] раза ($p=0,001$), индексированного объема ЛП – на 6,4 % ($p=0,03$), продольного размера ПП – в 1,06 [1,01; 1,24] раза ($p=0,047$) и объема ПП – в 1,5 [1,3; 1,64] раза ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Таблица 2

Структурно-функциональные показатели миокарда у больных истинной полицитемией

Table 2

Structural and functional parameters of the myocardium in patients with polycythemia vera

Показатель	1 группа, n=63	2 группа, n=52	Тестовая статистика
Объем ЛП, мл	41,5 [40,3; 45,3]	39,0 [37,4; 39,7]	U=384,5, $p=0,09$
Индексированный объем ЛП мл/м ²	25,0 [25,5; 26,2]	23,5 [23,5; 23,9]	U=350,5, $p=0,03$
Площадь ЛП, см ²	20,5 [19,3; 20,8]	15,2 [14,6; 16,1]	U=175,0, $p=0,001$
Поперечный размер ЛП, мм	38,5 [37,2; 38,2]	35,0 [34,6; 35,0]	U=243,5, $p=0,001$
Продольный размер ЛП, мм	42,0 [41,1; 45,1]	41,0 [40,1; 42,5]	U=472,0, $p=0,54$
Поперечный размер ПП, мм	40,0 [39,9; 45,9]	38,0 [37,2; 39,4]	U=381,5, $p=0,08$
Продольный размер ПП, мм	50,0 [49,7; 58,0]	47,0 [46,5; 49,0]	U=362,0, $p=0,047$
Объем ПП, мл	40,0 [36,8; 41,3]	27,5 [22,0; 27,9]	U=137,0, $p < 0,001$
Диаметр нижней полой вены, мм	18,0 [16,8; 18,9]	16,0 [16,0; 17,0]	U=514,0, $p=0,94$
Базально-поперечный размер ПЖ, мм	28,0 [27,7; 30,9]	27,0 [26,5; 27,7]	U=437,0, $p=0,29$
КДР ЛЖ, мм	50,0 [47,3; 52,2]	48,0 [47,8; 49,9]	U=488,5, $p=0,69$
КСР ЛЖ, мм	46,5 [43,5; 48,4]	41,5 [41,1; 43,0]	U=308,5, $p=0,008$
КДО ЛЖ, мл/м ²	53,0 [52,9; 57,7]	56,5 [54,9; 57,3]	U=419,0, $p=0,2$
КСО ЛЖ, мл/м ²	50,0 [48,4; 51,6]	49,0 [47,4; 49,7]	U=438,5, $p=0,3$
ТМЖПд, мм	11,7 [11,2; 12,1]	11,0 [10,5; 11,3]	U=422,0, $p=0,21$
ТЗСЛЖд, мм	11,0 [10,7; 11,3]	10,5 [10,1; 10,9]	U=478,0, $p=0,59$
ОТС ЛЖ, ед	0,44 [0,42; 0,46]	0,43 [0,41; 0,44]	U=501,5, $p=0,82$
ММЛЖ, г	190,0 [184,5; 216,8]	116,5 [111,1; 128,1]	U=96,0, $p=0,001$
ИММЛЖ, г/м ²	217,0 [206,9; 242,0]	105,0 [101,3; 115,5]	U=24,5, $p=0,001$
Скорость трикуспидальной реургитации, см/сек	251,0 [241,0; 253,7]	244,0 [242,2; 249,9]	U=423,0, $p=0,22$

Примечание: ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, ОТС ЛЖ – относительная толщина стенок левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс миокарда левого желудочка.

Note: LA – left atrium; RA – right atrium; LV – left ventricle; RV – right ventricle; LVEDD – left ventricular end diastolic dimension; LVESD – left ventricular end systolic dimension; LVEDV – left ventricular end diastolic volume; LVESV – left ventricular end systolic volume; IVSTd interventricular septal thickness at end diastole; LVPWd – left ventricular posterior wall thickness; LVRWT – left ventricular relative wall thickness; LVMI – left ventricular mass index; LVMMI – left ventricular myocardial mass index.

Таблица 1

Показатели антропометрических данных в исследуемых группах

Table 1

Indices of anthropometric data in the studied groups

Показатель	1 группа, n=63	2 группа, n=52	Тестовая статистика
ИМТ по Кетле, кг/м ²	28,7 [27,7; 29,9]	30,0 [27,8; 30,4]	U=506,0, $p=0,86$
Рост, см	165,0 [163,9; 168,4]	164,0 [162,3; 166,0]	U=484,5, $p=0,66$
Вес, кг	79,5 [76,3; 83,0]	75,5 [74,2; 83,1]	U=463,5, $p=0,05$
Возраст, лет	66,0 [61,3; 68,1]	63,0 [57,7; 63,3]	U=397,5, $p=0,12$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.
Note: BMI – body mass index.

Конечный систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ) в 1,12 [1,01; 1,17] раза ($p=0,008$) превышал таковой показатель группы здоровых лиц. Остальные линейные и объемные параметры сердца достоверно не различались. Таким образом, у пациентов с истинной полицитемией отмечается увеличение правых и левых камер сердца, что может свидетельствовать о наличии повышенного давления в полостях желудочков сердца.

При сравнении толщины МЖП, задней стенки ЛЖ и относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС ЖЛ) статистически значимых различий в группах выявлено не было. Однако, у 20,6 % (13/63) больных с ИП регистрировалась изолированная незначительная гипертрофия МЖП с толщиной 12-13,5 мм.

Анализ данных показал, что у пациентов с ИП масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) в 1,63 [1,66; 1,95] раза превышает показатель группы контроля ($p=0,001$), а индекс ММЛЖ – превышает показатель группы контроля в 2,07 [1,79; 2,39] раза ($p=0,001$). Скорость трикуспидальной регургитации в группах достоверно не различалась.

Полученные нами данные сопоставимы с результатами других исследователей [10]. Относительно небольшой процент больных с гипертрофией ЛЖ в нашей работе объясняется тем, что в исследовании участвовали больные с начальными стадиями ИП (I-IIБ), и не включались пациенты с III стадией, в которой чаще встречаются лица с артериальной гипертензией и с более высокой степенью и стадией АГ в силу большего стажа болезни, более выраженной эндотелиальной дисфункции. В нашем исследовании частота АГ составила 50,8 % (32/63 больных). Увеличение вязкости крови у больных ИП, объема циркулирующей крови, склонность к микротромбообразованию в сосудах сердца и тканей, гипоксическое повреждение тканей способствуют развитию симпатотонии, что повышает риск развития АГ и, как следствие, гипертрофии миокарда ЛЖ.

При изучении параметров глобальной диастолической функции (ДФ) желудочков в режиме постоянно-волнового доплера (PW) было установлено увеличение скорости потока атриального наполнения (А) на митральном клапане на 15 % [95 % ДИ 0,63-0,88] и снижение отношения пиковых скоростей (Е/А) в 1,3 раза у больных ИП по сравнению с контролем, что свидетельствует о нарушении ДФЛЖ (табл. 3).

На трикуспидальном клапане скорости потока быстрого наполнения (Е) и атриального наполнения (А) достоверно отличались от группы здоровых, однако отношение пиковых скоростей (Е/А) в группах не имело статистически значимых различий ($p=0,26$) и было больше 1, что соответствует норме (табл. 3). Тем не менее, показатели времени изоволюметрического расслабления ПЖ (IVRT) и времени замедления раннего диастолического наполнения ПЖ (DT_E) на трикуспидальном клапане были больше в группе пациентов с ИП, что указывает на возможные нарушения диастолической функции правого желудочка и требует дополнительного изучения методом тканевой доплерографии фиброзного кольца трикуспидального клапана.

Анализ показателей тканевой доплерографии (ТДГ) в точках латерального и медиального сегментов,

Таблица 3

**Параметры диастолической функции
правого и левого желудочков сердца
у больных истинной полицитемией**

Table 3

Parameters of diastolic function of the right and the left ventricles in patients with polycythemia vera

Показатель	1 группа, n=63	2 группа, n=52	Тестовая статистика
Митральный клапан			
Е, см/с	63,0 [61,4; 67,0]	69,0 [65,0; 69,5]	U=406,0, $p=0,15$
А, см/с	78,0 [74,4; 78,7]	68,0 [66,8; 70,9]	U=255,0, $p=0,001$
Е/А, ед	0,7 [0,7; 0,8]	0,9 [0,9; 1,1]	U=271,1, $p=0,002$
DTE, мс	220,0 [212,0; 229,1]	217,5 [216,3; 230,9]	U=496,0, $p=0,76$
IVRT, мс	103,5 [97,4; 106,2]	106,5 [106,5; 116,4]	U=434,0, $p=0,28$
Трикуспидальный клапан			
Е, см/с	52,5 [52,1; 54,9]	59,0 [58,1; 60,4]	U=240,0, $p=0,001$
А, см/с	50,5 [52,4; 54,5]	49,0 [47,3; 49,4]	U=261,5, $p=0,001$
Е/А, ед	1,04 [1,01; 1,20]	1,20 [1,18; 1,21]	U=434,5, $p=0,26$
DTE, мс	254,0 [248,9; 255,8]	229,5 [228,6; 233,6]	U=148,0, $p<0,001$
IVRT, мс	126,6 [124,8; 126,7]	110,5 [110,3; 112,9]	U=79,5, $p<0,001$

Примечание: Е – раннее диастолическое наполнение, А – позднее диастолическое наполнение, Е/А – соотношение пиков раннего и позднего диастолического наполнений, DTE – время замедления потока, IVRT – время изоволюметрического расслабления.

Note: E – early diastolic filling; A – late diastolic filling; E/A – the ratio of peak early to late diastolic filling velocity, DTE – e-wave deceleration time; IVRT – isovolumic relaxation time.

вычислениях среднего значения на фиброзном кольце митрального клапана показал снижение в группе больных ИП пиковой скорости в раннюю диастолу (Em) в 1,3 раза, по сравнению с группой контроля, увеличение пиковой скорости в позднюю диастолу (Am) в 1,25 раза и снижение отношения скоростей (Em/Am) в 1,4 раза (табл. 4).

Согласно Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ и Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ХСН, снижение показателя Em (mean septal and lateral) менее 9 см/с свидетельствует о замедлении расслабления ЛЖ [11, 12]. В нашем исследовании в группе пациентов показатель Em не превышал 7,0 [6,3; 7,0] см/с. Значимые изменения выявлены и в латеральной точке фиброзного кольца трикуспидального клапана: уменьшение у больных ИП пиковой скорости в раннюю диастолу (Em) в 1,4 раза, по сравнению со здоровыми лицами, и снижение отношения скоростей (Em/Am) в 1,6 раза (табл. 4). В группе пациентов показатель Em в точке трикуспидального клапана не превышал 8,0 [7,2; 8,0] см/с. Таким образом, выявленные изменения, вероятно, свидетельствует о нарушении функции расслабления левого и правого желудочков сердца у пациентов с ИП. При этом метод тканевой доплерографии фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов позволил выявить статистически значимые различия показателей ДФ на трикуспидальном клапане в том случае,

Таблица 4

Показатели диастолической функции фиброзных колец левого и правого желудочков в режиме тканевой доплерографии у больных истинной полицитемией

Table 4

Indicators of diastolic function of the fibrous rings of the left and the right ventricles in patients with polycythemia vera evaluated in the mode of tissue dopplerography

Показатель	1 группа, n=63	2 группа, n=52	Тестовая статистика
Митральный клапан			
Em, см/с TD	7,0 [6,3; 7,0]	9,0 [9,0; 10,1]	U=130,0, p=0,001
Am, см/с TD	15,0 [14,1; 15,3]	12,0 [11,2; 12,1]	U=192,5, p=0,001
Em/Am, едTD	0,7 [0,7; 1,3]	1,0 [1,0; 1,1]	U=124,0, p=0,001
Sm, см/с TD	6,0 [6,0; 6,6]	7,5 [6,7; 7,6]	U=319,0, p=0,01
Трикуспидальный клапан			
Em, см/с TD	8,0 [7,2; 8,0]	11,0 [10,6; 11,5]	U=84,5,0, p=0,001
Am, см/с TD	10,0 [9,8; 10,7]	9,0 [9,0; 9,8]	U=435,0, p=0,28
Em/Am, едTD	0,7 [0,6; 0,7]	1,1 [1,0; 1,1]	U=106,0, p=0,001
Sm, см/с TD	6,0 [5,5; 6,2]	6,0 [5,4; 6,1]	U=511,0, p=0,51

Примечание: Em – пиковая скорость раннего диастолического расслабления, Am – пиковая скорость в фазу систолы предсердий, Em/Am – соотношение пиков раннего расслабления и сокращения предсердий, Sm – пиковая систолическая скорость.

Note: Em – peak velocity of early diastolic relaxation; Am – peak velocity at the stage of atrial systole; Em/Am – the ratio of peak early relaxation to atrial contraction; Sm – peak systolic velocity.

когда параметры глобальной ДФПЖ были неоднозначно изменены. Следовательно, нарушения параметров тканевой доплерографии фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов могут служить критериями ранней диагностики диастолических расстройств у пациентов с ИП.

Представляло интерес выявить частоту встречаемости диастолической дисфункции левого (ДДЛЖ) и правого желудочков (ДДПЖ) при истинной полицитемии (табл. 5).

Таблица 5

Частота нарушения функции расслабления левого и правого желудочков у больных истинной полицитемией по данным доплер-эхокардиографии

Table 5

The frequency of impaired left and right ventricular relaxation function in patients with polycythemia vera according to Doppler echocardiography

Параметр	1 группа, n=63	2 группа, n=52	Тестовая статистика
Нарушение диастолической функции левого желудочка	84,1 % (53/63)	51,9 % (27/52)	$\chi^2=6,65$, df=1, p=0,01
Нарушение диастолической функции правого желудочка	15,9 % (10/63)	3,8 % (2/52)	$\chi^2=2,78$, df=1, p=0,1

Диастолическая дисфункция левого желудочка наблюдалась значительно чаще у пациентов с ИП (84,1 % случаях), в сравнении с группой контроля (V=0,3, p=0,01). Частота ДДПЖ достоверно не различалась ($\chi^2=2,78$, df=1, p=0,1), хотя и имела тенденция к более частому выявлению ее в группе больных. В результате проведенного ROC-анализа, исходя из оценки факторов риска, можно предположить, что наличие ИП сопровождается 5-ти кратным увеличением риска развития нарушений диастолической функции левого желудочка (OR=5,25 [95 % ДИ 1,37-20,09], p=0,01).

В основе нарушений диастолической функции желудочков сердца у пациентов с ИП могут лежать различные факторы, приводящие к изменениям метаболизма сердечной мышцы (гипоксия тканей, образование микротромбов в сосудах сердца на фоне повышенной вязкости крови вследствие эритроцитоза, тромбоцитоза, нарушения энергетического и цитокинового обменов), симпатотония и, как следствие, синусовая тахикардия и различные нарушения ритма сердца, эритроцитарная инфильтрация ткани миокарда, которая встречается почти у половины больных ИП, приводящая к снижению эластичности миокарда, повышению его ригидности [13], увеличение давления в левом предсердии и аорте вследствие гемодинамической перегрузки, избыточная масса тела, АГ и ряд других факторов. Увеличение постнагрузки на ЛЖ вследствие колебаний АД в течение ночи, приводит к напряжению стенок ЛЖ и усилению тонуса симпатической нервной системы и оказывает прямое трофическое воздействие на миокард. Формирующаяся с течением времени диастолическая дисфункция миокарда у данной категории больных, вероятно, может приводить к развитию диастолической сердечной недостаточности.

Учитывая значимые нарушения релаксации миокарда у пациентов с ИП, представляло интерес исследование систолической функции сердца у данной категории больных. Так, нами была подробно изучена сократительная функция левого желудочка и фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов сердца. Как видно из таблицы 6, фракция выброса и систолическое укорочение не различались в исследуемых группах. Систолические скорости в точках митрального и трикуспидального клапанов сердца у больных ИП также достоверно не различались (табл. 4).

Для более точной оценки сократимости ЛЖ в нашем исследовании была изучена глобальная продольная деформация (GLS) ЛЖ, полученная с помощью отслеживания спеклов, для обеспечения количественного анализа продольной функции ЛЖ. GLS является точным методом для раннего выявления субклинических изменений продольной функции ЛЖ, которые возникают еще до нарушения фракции выброса ЛЖ [14]. GLS продемонстрировала высокую осуществимость и воспроизводимость в клинических условиях, обладает дополнительной прогностической ценностью у пациентов, проходящих эхокардиографию для определения функции ЛЖ в покое. При изучении GLS левого желудочка в четырех-, трех-, двухкамерных позициях, общей GLS (4 LS, 3 LS, 2 LS, GLS) у больных ИП были получены сниженные значения по сравнению с контролем (табл. 6).

Параметры глобальной продольной циркулярной деформации левого желудочка у больных истинной полицитемией

Table 6

Parameters of global longitudinal and circumferential strain of the left ventricle in patients with polycythemia vera

Показатель	1 группа, n=63	2 группа, n=52	Тестовая статистика
Фракция выброса, %	69,5 [65,0; 70,1]	67,5 [66,9; 70,1]	U=496,0, p=0,76
Систолическое укорочение, %	41,5 [37,4; 42,4]	37,5 [37,5; 40,0]	U=456,5, p=0,42
4 LS, %	-12,0 [-16,0; -14,3]	-23,0 [-23,4; -21,6]	U=115,0, p<0,001
2 LS, %	-12,0 [-13,9; -11,6]	-22,7 [-23,0; -21,3]	U=71,0, p<0,001
3 LS, %	-10,1 [-13,3; -10,1]	-22,7 [-23,4; -21,8]	U=104,0, p<0,001
GLS, %	-12,4 [-13,6; -11,2]	-23,0 [-23,4; -21,8]	U=62,5, p<0,001
SAX базальный, %	-21,3 [-23,4; -19,4]	-23,3 [-24,1; -22,4]	U=420,0, p=0,21
SAX средний, %	-19,6 [-23,4; -18,7]	-23,6 [-24,7; -21,2]	U=371,5, p=0,006
SAX апикальный, %	-22,3 [-24,2; -20,4]	-24,2 [-24,8; -23,0]	U=447,5, p=0,36
SAX общий, %	-20,2 [-23,1; -19,6]	-24,8 [-25,2; -23,7]	U=342,5, p=0,003

Примечание: 4 LS – глобальная продольная деформация левого желудочка в четырех камерной позиции, 2 LS – глобальная продольная деформация левого желудочка в двух камерной позиции, 3 LS – глобальная продольная деформация левого желудочка в трех камерной позиции, GLS – глобальная продольная деформация левого желудочка, SAX базальный – циркулярная деформация левого желудочка в позиции короткой оси левого желудочка на уровне базального сегмента, SAX средний – циркулярная деформация левого желудочка в позиции короткой оси левого желудочка на уровне медиального сегмента, SAX апикальный – циркулярная деформация левого желудочка в позиции короткой оси левого желудочка на уровне верхушечного сегмента, SAX общий – общая циркулярная деформация левого желудочка.

Note: 4LS – global longitudinal strain of the left ventricle in the 4-chamber view; 2LS – global longitudinal strain of the left ventricle in the 2-chamber view; 3LS – global longitudinal strain of the left ventricle in the 3-chamber view; GLS – global longitudinal strain of the left ventricle; SAX basal – circumferential strain of the left ventricle in the short axis view at the basal segment level; SAX medium – circumferential strain of the left ventricle in the short axis view at the middle segment level; SAX apical – circumferential strain of the left ventricle in the short axis view at the apical segment level; SAX general – general circumferential strain of the left ventricle.

Аналогичные результаты были установлены при обработке общей циркулярной деформации ЛЖ (SAX общий, p=0,003; SAX средний, p=0,006). Таким образом, выявленные изменения параметров деформации левого желудочка свидетельствуют о нарушении его сократительной функции у больных ИП. Данный метод позволил обнаружить нарушения продольной функции ЛЖ у пациентов с полицитемией на ранней стадии, когда глобальная сократительная функция не страдает, что диктует целесообразность применения параметров GLS в качестве маркеров ранней доклинической диагностики систолической дисфункции у данной категории больных.

Причинами нарушения продольной функции ЛЖ у пациентов с полицитемией могут служить, как те же метаболические расстройства, которые вызывают диастолические нарушения, так и гемодинамические факторы, и особенности микроциркуляции. Так, внутренние (эндокардиальные) слои миокарда, в которых проводится измерение параметров GLS, находятся в невыгодном положении с точки зрения кровоснабжения: с одной стороны, они хуже питаются сосудами сердца, в силу анатомического строения последних и микротромбообразования в них, с другой стороны – они итак испытывают более сильное давление со стороны крови, содержащейся в полости ЛЖ, по сравнению

с эпикардиальными слоями, и дополнительно у пациентов с ИП кровь имеет повышенную вязкость, а ЛЖ испытывает гемодинамическую перегрузку.

Наряду с оценкой систолической и диастолической функций миокарда, представляло интерес изучение наличия легочной гипертензии у пациентов с ИП. Так, при расчете систолического давления в легочной артерии (по градиенту трикуспидальной регургитации) и среднего давления в легочной артерии (по методу Kitabatake) у пациентов с ИП были выявлены признаки легочной гипертензии, которая встречалась у 39,7 % (25/63) больных (V=0,34, p=0,016). Учитывая, что полученные при проведении тканевой доплер-эхокардиографии фиброзных колец показатели E/Em митрального и трикуспидального клапанов составили <10 см/с (7-8 см/с), можно предположить наличие артериальной легочной гипертензии (прекапиллярной) у больных полицитемией.

На основании всех полученных в нашем исследовании данных был выполнен ROC-анализ с целью определить и сравнить чувствительность и специфичность изучаемых диагностических методов для подтверждения поражения сердца у пациентов с истинной полицитемией [9, 15]. В результате проведенного ROC-анализа наиболее информативными показателями явились параметры, отражающие состояние фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов сердца (табл. 7).

Таблица 7

Информативность пороговых значений параметров диастолической функции желудочков при проведении тканевой доплерографии в диагностике поражения сердца при истинной полицитемии

Table 7

Informative value of threshold values of parameters of ventricular diastolic function during tissue m dopplerography in the diagnosis of heart disease in polycythemia vera

Параметры исследования	Порог	Se	Sp	AUC	Тестовая статистика
Митральный клапан					
A, см/с	≥74,5	0,7	0,79	0,76 (95 % ДИ 0,63-0,88)	p=0,001
E/A, ед	≤ 0,85	0,8	0,67	0,74 (95 % ДИ 0,60-0,87)	p=0,002
Em, см/сTD	≤8,5	1,0	0,63	0,87 (95 % ДИ 0,80-0,95)	p<0,001
Am, см/с TD	≥13,5	0,65	0,83	0,82 (95 % ДИ 0,71-0,92)	p<0,001
Em/AmTD	≤0,85	0,85	0,81	0,88 (95 % ДИ 0,78-0,98)	p<0,001
Sm, см/с TD	≤7,5	0,9	0,48	0,69 (95 % ДИ 0,57-0,81)	p<0,001
Трикуспидальный клапан					
E, см/с	≤57,5	0,85	0,60	0,77 (95 % ДИ 0,65-0,88)	p<0,001
A, см/с	≤49,5	0,60	0,79	0,75 (95 % ДИ 0,63-0,87)	p=0,001
DTE, мс	≥236,5	0,95	0,73	0,86 (95 % ДИ 0,76-0,95)	p<0,001
IVRT, мс	≥122,0	0,90	0,87	0,92 (95 % ДИ 0,86-0,98)	p<0,001
Em, см/с TD	≤9,5	1,0	0,73	0,92 (95 % ДИ 0,86-0,98)	p<0,001
Em/AmTD	≤0,85	1,0	0,69	0,90 (95 % ДИ 0,83-0,97)	p<0,001

Примечание: AUC (англ. AreaUnderCurve, площадь под кривой) – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций; Se (Sensitivity) – чувствительность, рассчитывается по формуле: $Se = 100 \% \times TP / D = 100 \% \times TP / (TP + FN)$, где Se (Sensitivity) – чувствительность, %, TP (TruePositives) – истинно положительные (верно классифицированные положительные) результаты, D – общее число подтвержденных случаев заболевания (положительного результата), FN (FalseNegatives) – ложно отрицательные (неверно классифицированные положительные) результаты; Sp (Specificity) – специфичность, рассчитывается по формуле: $Sp = 100 \% \times TN / D = 100 \% \times TN / (TN + FP)$, где Sp (Specificity) – специфичность, %, TN (TrueNegatives) – истинно отрицательные (верно классифицированные отрицательные) результаты, D – общее число неподтвержденных случаев заболевания (отрицательного результата), FP (FalsePositives) ложноположительные (неверно классифицированные отрицательные) результаты.

Note: AUC – area under curve, the area between the ROC curve and the axis of the false positive rate; Se – sensitivity, calculated according to the formula: $Se = 100 \% \times TP / D = 100 \% \times TP / (TP + FN)$, where Se is sensitivity (%), TP is true positives (correctly classified results), D is the total number of confirmed cases of the disease (positive results), FN is false negatives (incorrectly classified positive results); Sp – specificity, calculated according to the formula: $Sp = 100 \% \times TN / D = 100 \% \times TN / (TN + FP)$, where Sp is specificity (%), TN is true negatives (correctly classified negative results), D is the total number of non-confirmed cases of the disease (negative results), FP is false positives (incorrectly classified negative results).

Заключение

Таким образом, у пациентов с ИП имеются структурно-функциональные нарушения миокарда, проявляющиеся увеличением камер сердца, гипертрофией левого желудочка, преимущественно межжелудочковой перегородки, развитием легочной гипертензии, нарушением глобальной диастолической функции, преимущественно левого желудочка, диастолической дисфункцией фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов, а также снижением параметров продольной и циркулярной деформации ЛЖ. Применение тканевой доплерографической визуализации фиброзных колец клапанов сердца и исследование глобальной продольной деформации ЛЖ у данной категории больных могут быть использованы для ранней доклинической диагностики нарушений диастолической и систолической функций сердца с целью своевременной медикаментозной коррекции.

Литература / References

1. Меликян АЛ, Ковригина АМ, Суборцева ИН, Шуваев ВА, Морозова ЕВ, Ломаиа ЕГ, Афанасьев БВ, Агеева ТА, Байков ВВ, Виноградова ОЮ, Грицаев СВ, Зарицкий АЮ, Ионова ТИ, Капланов КД, Мартынкевич ИС, Митина ТА,

Полушкина ЕС, Поспелова ТИ, Соколова МА, Судариков АБ, Туркина АГ, Шатохин ЮВ, Шмаков РГ, Савченко ВГ. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению рh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитозии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2021;14(2):262-298. [Melikyan AL, Kovrigina AM, Suborceva IN, Shuvaev VA, Morozova EV, Lomaia EG, Afanashev BV, Ageeva TA, Bajkov VV, Vinogradova OYu, Griceaev SV, Zarickij AYU, Ionova TI, Kaplanov KD, Martynkevich IS, Mitina TA, Polushkina ES, Pospelova TI, SokolovaMA, Sudarikov AB, Turkina AG, Shatokhih YuV, Shmakov RG, Savchenko BG National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ph-negative myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocytopenia, primary myelofibrosis) (2020 edition).Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. 2021;14(2):262-298. (In Russian)]DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298

2. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjan J-J, Kröger N, Thiele J, Buske C. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015;26(5):85-99. DOI: 10.1093/annonc/mdv203

3. Танашян ММ, Шабалина АА, Ройтман ЕВ, Вавилова ТВ, Кузнецова ПИ. Тромбогенность у больных ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2020; (4):49-55. [Tanashyan MM, Shabalina AA, Rojtmán EV, Vavilova TV, Kuznecova PI. Thrombogenicity in patients with ischemic stroke against the background of polycythemia vera. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2020;(4):49-55. (In Russian)]DOI: 10.24075/vrgmu.2020.052

4. Калиберденко ВВ, Кузнецов ЭС, Захарова АН, Малев АЛ, Шпирина ТА, Расулов НА, Ганиева ЛС, Огир ТВ, Чолах БГ. Повышенная вязкость крови – один из факторов развития кардиоваскулярных осложнений у больных с истинной полицитемией. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2018;2 (68):23-26. [Kaliberdenko VB, Kuznecov ES, Zaharova AN, Malev AL, Shpirina TA, Rasulov NA, Ganieva LS, Ogir TV, Cholah BG. Increased blood viscosity is one of the factors in the development of cardiovascular complications in patients with polycythemia vera. *International Research Journal*. 2018;2(68):23-26. (In Russian)]DOI: 10.23670/IRJ.2018.68.007

5. Давыдкин ИЛ, Ройтман ЕВ, Козлова НС, Золотовская ИА, Колесникова ИМ. Истинная полицитемия в сочетании с артериальной гипертензией: риск развития тромботических осложнений. *Тромбоз, гемостазиология*. 2017;2(70):23-30. [Davydkin IL, Rojtmán EV, Kozlova NS, Zolotovskaya IA, Kolesnikova IM. Polycythemia vera in combination with arterial hypertension: the risk of thrombotic complications. *Tromboz, Gemostazi Reologia*. 2017;2(70):23-30. (In Russian)]DOI: 10.25555/THR.2017.2.0780

6. Lang TA, Altman DG. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016;25(3):31-36. DOI:10.18243/eon/2016.9.7.4

7. Мудров ВА. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;(1):151-163. [Mudrov VA. Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the SPSS soft ware package. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2020;(1):151-163. (In Russian)]

8. Мудров ВА. Алгоритм применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021;(1):148-153. [Mudrov VA. Algorithm for applying ROC analysis in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2021;(1):148-153. (In Russian)]DOI: 10.52485/19986173_2021_1_148.

9. Рыбакова МК, Алехин МН, Митьков ВВ. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. 2-е изд. М.: Издательский дом Видар-М; 2008. 544 с. [Rybakova MK, Alekhin MN, Mitkov VV. A practical guide to ultrasound diagnostics. *Echocardiography*. 2nd ed. Moscow: Vidar-M Publishing House; 2008. 544 p. (In Russian)]

10. Давыдкин ИЛ, Козлова НС, Золотовская ИА, Ройтман ЕВ. Артериальная гипертензия у больных истинной полицитемией: особенности нарушения процессов микроциркуляции. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(6):610-619. [Davydkin IL, Kozlova NS, Zolotovskaya IA, Rojtmán EV. Arterial hypertension in patients with polycythemia vera: features of microcirculation disorders. *Arterial Hypertension*. 2016;22(6):610-619. (In Russian)]

11. Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Коротеев АВ, Мареев ЮВ, Овчинников АГ, Беленков ЮН, Васюк ЮА, Галевич АС, Гарганеева АА, Гиляревский СР, Глезер МГ, Козиолова НА, Коц ЯИ, Лопатин ЮМ, Мартынов АИ, Моисеев ВС,

Ревишвили АШ, Ситникова МЮ, Скибицкий ВВ, Соколов ЕИ, Сторожаков ГИ, Фомин ИВ, Чесникова АИ, Шляхто Е.В. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14.7(81):379-472. [Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, Koroteev AV, Mareev YuV, Ovchinnikov AG, Belenkov YuN, Vasyuk YuA, Galyavich AS, Garganeeva AA, Gilyarevsky SR, Glezer MG, Koziolova NA, Kots YaI, Lopatin YuM, Martynov AI, Moiseev VS, Revishvili AS, Sitnikova MYu, Skibitsky VV, Sokolov EI, Storozhakov GI, Fomin IV, Chesnikova AI, Shlyakhto EV. National recommendations OSSH, RKO and RNMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14.7(81):379-472. (In Russian)]

12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;(37):2129-2200. DOI:10.1002/ehjhf.592

13. Могурова МА, Столярова ВВ, Лещанкина НЮ, Куркина НВ. Клинико-диагностическое значение оценки показателей электрической нестабильности миокарда при эритремии. *Дневник казанской медицинской школы*. 2019;4(26):16-19. [Mogurova MA, Stolyarova VV, Leshchankina NYu, Kurkina NV. Clinical and diagnostic significance of assessing the indicators of myocardial electrical instability in erythremia. *Diary of the Kazan Medical School*. 2019;4(26):16-19. (In Russian)]

14. Stanton T, Leano R, Marwick Th. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2009;5(2):356-64. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.862334

15. Григорьев СГ, Лобзин ЮВ, Скрипченко НВ. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. *Журнал инфектологии*. 2016;8(4):36-45. [Grigor'ev SG, Lobzin YUV, Skripchenko NV. The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic problems. *Journal Infectology*. 2016;8(4):36-45. (In Russian)]DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45

Сведения об авторах

Горский Петр Олегович, аспирант, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39А; тел.: +7(3022)354324; e-mail: reanimatr30@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9990-1102>

Гончарова Елена Валерьевна, д.м.н., доцент, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39А; тел.: +7(3022)354324; e-mail: goncharelena188@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8583-5458>

Author information

Petr O. Gorskiy, Postgraduate Student, Chita state medical academy; Address: 39A, Gorky Str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)354324; e-mail: reanimatr30@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9990-1102>

Elena V. Goncharova, Dr. of Med. Sci., Associate Professor, Chita state medical academy; Address: 39A, Gorky Str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)354324; e-mail: goncharelena188@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8583-5458>

Дата поступления 09.03.2022
Дата рецензирования 29.03.2022
Принята к печати 30.05.2022

Received 09 March 2022
Revision Received 29 March 2022
Accepted 30 May 2022