

Влияние физической реабилитации пациентов на течение хронической сердечной недостаточности

Р.Е. Токмачев¹, А.Я. Кравченко¹, А.В. Будневский¹, А.В. Концевая², А.Ю. Симион^{1✉}, al-simion@yandex.ru, Н.И. Чернышова¹, А.В. Чумаченко¹

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

² Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10

Резюме

Введение. Комплексные реабилитационные программы играют важную роль в улучшении переносимости физических нагрузок и функционального статуса пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Цель. Изучить влияние физической реабилитации на функциональное состояние, уровни провоспалительных цитокинов и биомаркера сосудистого воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка) у пациентов с различной фракцией выброса хронической сердечной недостаточности.

Материалы и методы. В исследование включено 160 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (84 мужчины и 76 женщин, средний возраст – $69,4 \pm 8,8$ года). Выделены две группы пациентов с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Группы разделены на две подгруппы: первая – проходившая физическую реабилитацию в течение года и получавшая стандартную медикаментозную терапию; вторая – получавшая исключительно стандартную медикаментозную терапию. При включении и через год наблюдения пациентам проведено обследование: определение функционального статуса, уровня провоспалительных цитокинов, высокочувствительного С-реактивного белка сыворотки крови, NT-proBNP.

Результаты. Вне зависимости от фракции выброса левого желудочка в исследуемых подгруппах пациентов, проходивших физическую реабилитацию, отмечено статистически значимое снижение уровней провоспалительных цитокинов, NT-proBNP и высокочувствительного С-реактивного белка. Также в исследовании продемонстрировано благоприятное воздействие физической реабилитации на функциональное состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Так, пройденное в течение 6 мин расстояние и его отношение к должному показателю у больных, прошедших физическую реабилитацию, увеличилось в сравнении с исходными показателями при первичном обследовании пациентов и в сравнении с контрольными подгруппами. Это может свидетельствовать о положительном воздействии правильно подобранной физической активности на компенсацию кровообращения и течение ХСН.

Выводы. Проведение физической реабилитации при хронической сердечной недостаточности приводит к улучшению функционального статуса, снижению уровня NT-proBNP, провоспалительных цитокинов и высокочувствительного С-реактивного белка в сравнении с результатами ведения пациентов исключительно на медикаментозной терапии (без реабилитации).

Ключевые слова: сердечная недостаточность, высокочувствительный С-реактивный белок, NT-proBNP, провоспалительные цитокины, функциональный статус

Для цитирования: Токмачев РЕ, Кравченко АЯ, Будневский АВ, Концевая АВ, Симион АЮ, Чернышова НИ, Чумаченко АВ. Влияние физической реабилитации пациентов на течение хронической сердечной недостаточности. *Медицинский совет.* 2024;18(6):197–204. <https://doi.org/10.21518/ms2024-182>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The influence of physical rehabilitation of patients on the course of chronic heart failure

Roman E. Tokmachev¹, Andrey Ya. Kravchenko¹, Andrey V. Budnevsky¹, Anna V. Kontsevaya², Alexey Yu. Simion^{1✉}, al-simion@yandex.ru, Natalia I. Chernyshova¹, Arina V. Chumachenko¹

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

Abstract

Intriduction. Complex rehabilitation programs makes an important role in improving exercise tolerance and patients functional status with cardiovascular pathology.

Aim. To study the physical rehabilitation effect on the functional status, pro-inflammatory cytokines levels and cardiovascular inflammation biomarker (high-sensitivity C-reactive protein) in heart failure patients with different ejection fractions.

Materials and methods. The study included 160 patients with chronic heart failure (84 men and 76 women, mean age 69.4 ± 8.8 years). Two groups of patients with preserved and reduced left ventricular ejection fraction were identified. The groups were divided into two subgroups: the first – those who underwent physical rehabilitation for a year and received

standard drug therapy; the second one received exclusively standard drug therapy. At inclusion and after a year of observation, patients were examined: determination of functional status, levels of pro-inflammatory cytokines, serum hs-C-reactive protein, NT-proBNP.

Results. Regardless of left ventricular ejection fraction, in the studied patients subgroups undergone physical rehabilitation, a statistically significant decrease in the proinflammatory cytokines levels, NT-proBNP and hs-C-reactive protein was noted. The study also demonstrated the physical rehabilitation beneficial effects on the patients with HF functional status. Thus, the distance walked within 6 minutes and its relation to the proper indicator in patients who underwent physical rehabilitation increased in comparison with the initial indicators during the initial examination of patients and in comparison with control subgroups. This may indicate the positive properly selected physical activity impact on circulatory compensation and the HF course.

Conclusion. Carrying out physical rehabilitation for chronic heart failure leads to an improvement in functional status, a decrease in the NT-proBNP, pro-inflammatory cytokines and high-sensitivity C-reactive protein level in comparison with the results of managing patients on drug therapy (without rehabilitation).

Keywords: heart failure, high sensitivity C-reactive protein, NT-proBNP, pro-inflammatory cytokines, functional status

For citation: Tokmachev RE, Kravchenko AY, Budnevsky AV, Kontsevaya AV, Simion AY, Chernyshova NI, Chumachenko AV. The influence of physical rehabilitation of patients on the course of chronic heart failure. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(6):197–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-182>.

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение статистических отчетов заболеваемости и причин смертности во втором десятилетии XXI в. как в Российской Федерации (РФ), так и в мире в целом отражает значительный вклад хронических неинфекционных заболеваний в смертность (около 41 млн человек), что составляет около 71% всех случаев [1, 2], из них более 15 млн человек умирают в возрасте от 30 до 69 лет.

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) существенно сказываются на системах здравоохранения и социального обеспечения всех стран. Расходы на медицинскую помощь значимо растут с увеличением числа сочтенных заболеваний (коморбидности) [3].

ХСН является широко распространенным сердечно-сосудистым заболеванием. В РФ диагноз «ХСН» фигурирует у 7–10% всего населения страны, при этом в XXI в., по сравнению с последним десятилетием XX в., количество пациентов с СН увеличилось более чем в 2 раза: с 7,18 до 14,92 млн, а пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК – в 3,4 раза: с 1,76 до 6 млн человек [4]. Декомпенсация ХСН является одной из ведущих причин госпитализации в кардиологические отделения (до 49% случаев) и сопутствующей патологией у 92% пациентов. При этом среди госпитализированных больных с СН годовая смертность составляет 17%, а среди амбулаторных – 7% [5, с. 72–75].

Устойчивость развития общества напрямую связана с социально-экономическими последствиями ХНИЗ [6]. В соответствии с этим Всемирной организацией здравоохранения на период до 2030 г. поставлена глобальная задача по уменьшению числа случаев преждевременной смерти от этих заболеваний на одну треть. Соответственно, возможность реабилитации пациентов и, следовательно, снижение заболеваемости, числа госпитализаций и социально-экономической нагрузки для государства приобретает особое значение [7]. В литературе появляется все больше исследований, посвященных различным комплексным реабилитационным программам пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. Однако

практически отсутствуют исследования, в которых прослеживалась эффективность реабилитации пациентов с различной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Цель исследования – изучить влияние физической реабилитации на функциональное состояние, уровни провоспалительных цитокинов и биомаркера сосудистого воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка) у пациентов с различной фракцией выброса хронической сердечной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе исследования (2020 г.) из 2 000 пациентов, находящихся на учете в региональном регистре больных ХСН Воронежской области, с учетом возможного выбытия пациентов из исследования, в первичную выборку было включено 160 пациентов в возрасте от 40 до 70 лет с диагнозом «ХСН ишемического генеза» (84 мужчины и 76 женщин, средний возраст $69,4 \pm 8,8$ года).

Исследование было рассмотрено и одобрено этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, пациентами подписано согласие на участие в исследовании.

Постановка диагноза «ХСН» производилась на основании критериев клинических рекомендаций по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности European Society of Cardiology (ESC) 2016, клинических рекомендациях по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности 2020 г. Минздрава России. Все больные получали лечение согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности 2020 г. Функциональный класс (ФК) ХСН пациентов был определен согласно классификации New York Heart Association (NYHA) (1994) по результатам теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) с использованием комплекса кардиореспираторного анализа [9].

В соответствии с дизайном исследования были сформированы две группы пациентов в зависимости от ФВ ЛЖ. Первая группа (n = 69) – пациенты с ХСН с сохраненной

ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) (ФВ \geq 50%). Вторая группа (n = 91) – пациенты с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) (ФВ < 40%).

В исследование не включались пациенты с бронхолегочными заболеваниями (в т. ч. с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких), хронической болезнью почек 3б-стадии и выше, сахарным диабетом (или приемом гипогликемических препаратов), постоянной формой фибрилляции предсердий, анемией, заболеваниями опорно-двигательной системы (кокситроз, гонартроз и др., снижающих двигательную активность), ожирением (2–3-й степени), онкологическими заболеваниями, с установленным диагнозом «Хроническое легочное сердце».

После первичного обследования также в соответствии с дизайном исследования обе группы случайным образом (с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в программе STATISTICA) были разделены на подгруппы: 1-я подгруппа – пациенты со стандартной медикаментозной терапией (СМТ) и физической реабилитацией (ФР) в течение 12 мес.; 2-я подгруппа – пациенты, получавшие исключительно СМТ. Реабилитация пациентов с ХСН представляла собой годичную программу назначаемых на основе определяемой индивидуально толерантности к нагрузке физических упражнений (тренировок); модификацию факторов риска (сердечно-сосудистых и несердечных; индивидуально) и обучение пациентов и их родственников с оценкой и мониторингом функционального состояния больного. В зависимости от ФК, определенно с помощью ТШХ, определялся распорядок дня: дневная активность (полноценная и сниженная), продолжительность дневного и ночного сна, продолжительность обязательной динамической физической нагрузки.

Пациенты IV ФК ХСН (в т. ч. с кахексией) на начальном этапе ФР участвовали в подготовительном курсе, включавшем упражнения для тренировки мышц вдоха и выдоха, упражнения для мелких групп мышц. Длительность каждого занятия составляла от 20 до 30 мин. В зависимости от переносимости пациентами тренировки повторяли от 3 до 5 раз в неделю.

Курс ФР пациентов III ФК включал упражнения для тренировки мышц вдоха и выдоха, упражнения для мелких и крупных групп мышц, а также ходьбу с комплексом кардиореспираторного анализа (КРАН). Пациентам с I и II ФК также назначались упражнения с утяжелением для мелких и крупных групп мышц, ходьба с комплексом кардиореспираторного анализа. Для контроля темпа ходьбы использовался разговорный тест: оптимальный темп (пациент мог свободно разговаривать во время ходьбы); темп ходьбы мал (возможность петь во время ходьбы); темп ходьбы слишком высок (невозможность поддержания разговора во время ходьбы). Методика проведения физических нагрузок в форме ходьбы имела 3 категории. 1-я категория – ходьба на расстояние 1 км, максимальное время выполнения 25 мин с периодичностью занятий пять раз в неделю; при стабильной клинической картине переходили ко 2-й категории. Вторая категория – ходьба на расстояние 2 км, максимальное время выполнения 40 мин с периодичностью занятий пять раз в неделю; при стабильном

клиническом течении сердечной недостаточности (СН) пациентов переводили на постоянную форму занятий, которая заключалась в ходьбе с КРАН и прогрессирующим повышением нагрузки до скорости 6 км/ч с длительностью 40 мин и постепенной титрацией нагрузки до 8 мес.

Все пациенты, включенные в исследование, в течение года имели возможность связи с врачом-кардиологом, контролировавшим прием препаратов, соблюдение индивидуальных рекомендаций по выполнению физических упражнений раз в три месяца. В течение года из исследования выбыли 15 человек в связи с наступлением одной из конечных точек (смерть). Оставшиеся 145 пациентов прошли повторное обследование.

С помощью КРАН проводилось определение толерантности к физической нагрузке (ФН) [10]. Для объективизации функционального статуса пациентов и исключения разницы таких важных характеристик, как возраст, пол и антропометрические показатели, дистанцию, пройденную в ТШХ (6MWD), по общепринятым формулам переводили в должный показатель 6MWD (i).

На этапе включения пациентов в исследование проведено лабораторное определение уровней NT-proBNP, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-Срб), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО- α). Через 12 мес. проведено повторное клиническое, функциональное и лабораторное обследование пациентов.

Пакет программ STATISTICA 12.0 использовался для проведения статистического анализа. Нормальность распределения данных определялась в тесте Шапиро – Уилка. Исходные непрерывные переменные в случае нормального распределения представлены в виде среднего \pm стандартного отклонения. Для их сравнения использован t-критерий Стьюдента. При распределении, отличающегося от нормального, использован тест Манна – Уитни (при межгрупповых сравнениях), Вилкоксона (при сравнении связанных выборок) и Краскела – Уоллиса (при множественных сравнениях). Категориальные переменные сравнивались с использованием точного метода Фишера. Статистически достоверными различия между подгруппами считались при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При включении пациентов в исследование лабораторное обследование показало, что средний уровень NT-proBNP (*табл. 1*) у пациентов с ХСНсФВ (группа 1) был значительно ниже уровня NT-proBNP у пациентов группы 2 (ХСНнФВ) ($p < 0,001$). Уровень вч-Срб у пациентов с ХСНнФВ (группа 2) был статистически ниже при сравнении с данным показателем в группе 1 (ХСНсФВ) ($p < 0,001$) (*табл. 1, 2*).

Анализ показателей цитокинового профиля продемонстрировал повышенный уровень ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α в обеих группах пациентов (ХСНсФВ и ХСНнФВ). Более высокий уровень субклинического воспаления в группе пациентов с ХСНсФВ, возможно, отражает значимость системного субклинического воспалительного процесса в развитии и течении СН. Результаты анализа содержания

- **Таблица 1.** Уровни провоспалительных цитокинов у пациентов в группах сравнения
- **Table 1.** Levels of pro-inflammatory cytokines in patients in comparison groups

Группы пациентов	Цитокины					
	ИЛ-1 β	р	ИЛ-6	р	ФНО- α	р
Первая группа (ХСНсФВ)	121,9 \pm 25,4	0,03	298,2 \pm 35,8	0,006	163,4 \pm 27,2	0,04
Вторая группа (ХСНнФВ)	103,1 \pm 21,0		186,5 \pm 29,6		143,0 \pm 24,9	

- **Таблица 2.** Исходная характеристика изучаемых подгрупп по основным демографическим параметрам, конфаундерам, лабораторным и функциональным параметрам
- **Table 2.** Initial characteristics of the studied subgroups according to main demographic parameters, founders, laboratory and functional parameters

Показатели	Подгруппа 1.1 (ХСНсФВ), n = 34	Подгруппа 1.2 (ХСНсФВ), n = 35	Подгруппа 2.1 (ХСНнФВ), n = 45	Подгруппа 2.2 (ХСНнФВ), n = 46
Возраст	71,1 \pm 8,8	70,9 \pm 8,9	67,7 \pm 7,2	67,2 \pm 7,0
Мужской пол, n (%)	18 (52,9%)	18 (51,4%)	24 (53,3%)	24 (52,2%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%):	7 (20,6%)	8 (22,8%)	18 (40,0%)	17 (36,9%)
Артериальная гипертензия, n (%)	30 (88,2%)	30 (85,7%)	43 (95,5%)	42 (91,3%)
Фибрилляция предсердия (пароксизмальная форма), n (%)	5 (14,7%)	4 (11,4%)	10 (22,2%)	11 (23,9%)
Индекс массы тела, медиана [Q1; Q3]	30,1 [26,8; 33,7]	29,7 [26,8; 32,7]	31,1 [29,1; 37,4]	30,9 [29,1; 37,4]
NT-проBNP	801 \pm 125	817 \pm 129	1176 \pm 192	1168 \pm 189
вч-Срб	3,75 \pm 0,63	3,67 \pm 0,60	2,57 \pm 0,58	2,64 \pm 0,6
ИЛ-1 β	121,2 \pm 25,1	122,7 \pm 25,5	103,5 \pm 21,1	102,6 \pm 20,7
ИЛ-6	296,2 \pm 34,9	298,4 \pm 36,1	186,9 \pm 29,2	185,8 \pm 29,7
ФНО- α	163,7 \pm 27,4	163,1 \pm 27,0	143,7 \pm 25,1	142,8 \pm 24,5
6MWD, м	300,3 \pm 153,0	301,8 \pm 153,9	251,7 \pm 183,9	250,8 \pm 182,7
6MWD, % от должного	53,2 \pm 29,0	52,8 \pm 29,2	48,4 \pm 31,0	48,0 \pm 30,2
Частота сердечных сокращений (ЧСС) перед ТШХ, уд/мин	79,7 \pm 15,3	78,9 \pm 15,0	83,5 \pm 16,5	83,0 \pm 16,1
ЧСС после ТШХ, уд/мин	102,2 \pm 17,4	102,5 \pm 17,5	108,6 \pm 17,1	109,7 \pm 17,3
SpO ₂ перед ТШХ, %	99,2 \pm 2,1	99,0 \pm 2,0	98,7 \pm 2,5	98,5 \pm 2,3
SpO ₂ после ТШХ, %	97,4 \pm 3,0	97,5 \pm 3,1	96,0 \pm 3,3	96,2 \pm 3,4
Результат оценки одышки по шкале Борга, баллы	2,38 \pm 0,16	2,42 \pm 0,17	3,79 \pm 0,31	3,84 \pm 0,32

Примечание: Показатели статистически значимо не различались в подгруппах 1.1 и 1.2, 2.1 и 2.2. Значения p>0,05.

маркеров воспаления в крови у больных представлены в *табл. 1*.

Для оценки функционального статуса пациентов с ХСН использовался комплекс кардиореспираторного анализа (КРАН). Расстояние, пройденное в тесте с ФН (*табл. 3*), у пациентов с сохраненной ФВ было больше в сравнении с показателями пациентов со сниженной ФВ ($p = 0,04$). Оценка отношения 6MWD/6MWD(i) (*табл. 3*) также продемонстрировала достоверно более низкое среднее значение данного показателя в группе ХСНнФВ.

В исследовании не получено достоверных различий значений ЧСС до начала и после окончания теста с ФН. В процессе проведения ТШХ устройство не фиксировало субмаксимальных значений ЧСС у испытуемых.

Сатурация крови кислородом (SpO₂) до начала теста с ФН в исследуемых подгруппах не имела различий.

Однако после поведения ТШХ данный параметр оказался достоверно ниже в группе пациентов с ХСНнФВ (*табл. 3*). В свою очередь, данная группа пациентов имела более высокие баллы по шкале Борга, отражающие степень одышки после проведения нагрузочных проб, что свидетельствует о более низкой толерантности и худшей переносимости ФН, сравнимой с повседневной активностью (*табл. 3*).

При сравнении подгрупп по уровням биомаркеров (*табл. 4*) через 12 мес. наблюдения отмечено снижение уровня NT-проBNP и вч-Срб в подгруппах пациентов, проходивших физическую реабилитацию. Данный факт может свидетельствовать о положительном воздействии правильно подобранной физической активности на компенсацию кровообращения и течение ХСН.

Проведенный через 12 мес. повторный анализ показателей уровней провоспалительных цитокинов

продемонстрировал, что повышение их уровней, отмеченное при включении пациентов в исследование, сохранялось во всех исследуемых группах. Однако в подгруппах пациентов, получавших исключительно СМТ, уровни биомаркеров системного субклинического воспаления достоверно были выше в сравнении с подгруппой с ФР и СМТ. Так, уровень ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α в подгруппе пациентов с ХСНсФВ, прошедших физическую реабилитацию (подгр.1.1), снизился на 11,6, 12,3 и 11,0% соответственно, а в подгруппе пациентов с ХСНнФВ – на 7,1, 10,1 и 8,6% соответственно. Результаты анализа содержания маркеров воспаления у больных в динамике представлены в *табл. 5*.

Достоверных различий в значениях ЧСС как до, так и после выполнения ТШХ в исследуемых группах получено не было. Уровень содержания кислорода в крови (SpO₂) до начала проведения теста с ФН в исследуемых подгруппах не имел статистической разницы. Однако проведение теста с ФН привело к достоверно значимому снижению сатурации крови кислородом в подгруппе пациентов с ХСНнФВ. Также в данной группе пациентов отмечаются более высокие баллы по шкале Борга, отражающие степень одышки, что свидетельствует о более низкой толерантности к ФН (*табл. 6*).

- **Таблица 3.** Сравнительная характеристика параметров теста 6-минутной ходьбы, динамической пульсоксиметрии, частоты сердечного пульса, степени одышки у пациентов в исследуемых группах (при включении в исследование, 2020 г.)
- **Table 3.** Comparative characteristics of the parameters of six minute walk test, dynamic pulse oximetry, heart rate, degree of shortness of breath in patients in the study groups (upon inclusion in the study, 2020)

Показатель	Группа 1 (ХСНсФВ)	Группа 2 (ХСНнФВ)	Значение р
6MWD, м	301,5 \pm 153,5	251,5 \pm 183,5	0,04
6MWD, % от должного	53,0 \pm 29,2	48,1 \pm 30,5	0,01
ЧСС перед ТШХ, уд/мин	79,1 \pm 15,2	83,1 \pm 16,4	0,18
ЧСС после ТШХ, уд/мин	102,4 \pm 17,5	109,4 \pm 17,2	0,15
Концентрация кислорода в крови (SpO ₂) перед ТШХ, %	99,1 \pm 2,0	98,6 \pm 2,4	0,12
SpO ₂ после ТШХ, %	97,5 \pm 3,0	96,1 \pm 3,3	0,03
Результат оценки одышки по шкале Борга, баллы	2,41 \pm 0,17	3,83 \pm 0,32	0,01

- **Таблица 5.** Уровни провоспалительных цитокинов у пациентов в группах сравнения через 12 мес. наблюдения
- **Table 5.** Levels of pro-inflammatory cytokines in patients in the comparison groups after 12 months of follow-up

Подгруппы пациентов	Цитокиновый профиль					
	ИЛ-1 β	р	ИЛ-6	р	ФНО- α	р
Подгруппа 1.1 (ХСНсФВ)	106,9 \pm 21,8	0,037	261,4 \pm 31,4	0,001	145,4 \pm 25,1	0,005
Подгруппа 1.2 (ХСНсФВ)	120,3 \pm 25,4		295,2 \pm 35,1		163,4 \pm 27,2	
Подгруппа 2.1 (ХСНнФВ)	95,8 \pm 20,1	0,041	167,6 \pm 26,3	0,05	130,7 \pm 22,8	0,044
Подгруппа 2.2 (ХСНнФВ)	103,4 \pm 21,4		182,1 \pm 28,8		141,9 \pm 23,4	

Годовая программа ФР привела к улучшению переносимости физической нагрузки (функционального статуса, оцениваемому в ТШХ). Так, у пациентов с ХСН, прошедших ФР, независимо от ФВ, пройденное в течение 6 мин расстояние и отношение 6MWD/6MWD(i) статистически значимо увеличилось как в сравнении с контрольными подгруппами (1.2, 2.2) (*табл. 6*), так и исходными показателями на этапе включения пациентов в исследование ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностическая и прогностическая значимость определения NT-proBNP как маркера ХСН ограничивается множеством факторов, способных повлиять на его уровень [11, 12]. Считается, что дополнительная информация о вероятности неблагоприятного течения СН может быть получена с помощью биомаркера эндогенного воспаления – вч-Срб [13–15]. Так, его повышение свидетельствует о неинфекционном воспалительном процессе в миокарде и сосудах, что можно отнести к патофизиологическим механизмам ремоделирования миокарда, отличающегося от изменений в сердце при его гипертрофии и ишемии.

Полученный нами более высокий уровень провоспалительных цитокинов, вч-Срб в группе пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ может отражать влияние системного субклинического воспаления на развитие и течение сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ. Этот компонент отличает механизмы ремоделирования миокарда от изменений в сердце при его гипертрофии и ишемии, приводящих к снижению ФВ ЛЖ [16–18].

Очевидно, что причиной снижения физической активности при сердечной недостаточности (СН) является целый ряд различных факторов. При обследовании

- **Таблица 4.** Уровни NT-proBNP и вч-Срб в подгруппах сравнения через 12 мес.
- **Table 4.** Levels of NT-proBNP and hs-Crb in comparison subgroups at 12 months

Подгруппы пациентов	NT-proBNP	р	вч-Срб	р
Подгруппа 1.1 (ХСНсФВ)	476 \pm 82	<0,001	2,9 \pm 0,56	0,02
Подгруппа 1.2 (ХСНсФВ)	796 \pm 121		3,6 \pm 0,62	
Подгруппа 2.1 (ХСНнФВ)	897 \pm 136	0,005	2,05 \pm 0,48	0,046
Подгруппа 2.2 (ХСНнФВ)	1129 \pm 185		2,2 \pm 0,51	

● **Таблица 6.** Сравнительная характеристика параметров теста 6-минутной ходьбы, динамической пульсоксиметрии у больных в исследуемых подгруппах с изолированно протекающей хронической сердечной недостаточностью (после прохождения физической реабилитации и года наблюдения)

● **Table 6.** Comparative characteristics of the parameters of the six-minute walk test, dynamic pulse oximetry in patients in the studied subgroups with isolated chronic heart failure (after undergoing physical rehabilitation and a year of observation)

Показатель	Подгруппа 1.1 ХСНсФВ	Подгруппа 1.2 ХСНсФВ	Значение p1	Подгруппа 2.1 ХСНнФВ	Подгруппа 2.2 ХСНнФВ	Значение p2
6MWD, м	462 ± 164	347,8 ± 123	0,04	303 ± 153	202 ± 130	0,005
6MWD, % от должного	73,0 ± 18,6	56,0 ± 24,2	0,01	60,4 ± 28,5	44,1 ± 20,9	0,02
ЧСС перед ТШХ, уд/мин	72,2 ± 10,7	75,1 ± 15,2	0,18	79,1 ± 13,2	85,8 ± 16,5	0,16
ЧСС после ТШХ, уд/мин	91,8 ± 20,1	100,8 ± 22,5	0,05	102,4 ± 17,2	115,3 ± 14,1	0,15
SpO ₂ перед ТШХ, %	99,0 ± 1,0	98,5 ± 1,5	0,12	98,6 ± 1,1	97,1 ± 2,6	0,26
SpO ₂ после ТШХ, %	98,2 ± 1,5	97,1 ± 2,5	0,05	97,7 ± 2,0	95,8 ± 2,5	0,001
Результат оценки одышки по шкале Борга, баллы	2,00 ± 0,18	2,37 ± 0,19	0,05	3,35 ± 0,30	5,11 ± 0,39	0,001

Примечание: p1 – уровень значимости различий в подгруппах пациентов с ХСНсФВ через год наблюдения; p2 – уровень значимости различий в подгруппах пациентов с ХСНнФВ через год наблюдения.

пациентов с СН часто выявляется снижение массы тела за счет безжировой части [19, 20]. Проведенное исследование наглядно демонстрирует более высокий уровень активности таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, у пациентов с ХСНсФВ в сравнении с пациентами с ХСНнФВ. Таким образом, к важным факторам, приводящим к дистрофии мышечной системы и, соответственно, снижению физической активности, стоит отнести влияние системного субклинического воспаления [21, 22].

В метаанализе M.J. Pearson, посвященном влиянию аэробных тренировок на маркеры воспаления у пациентов с СН, наглядно отражена связь повышенных уровней провоспалительных маркеров у пациентов с сердечной недостаточностью и тяжестью заболевания, прогнозом. Целью систематического обзора и метаанализа являлось изучение влияния аэробных и силовых тренировок на циркулирующие концентрации маркеров воспаления, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина 6 (IL-6), С-реактивного белка, фибриногена, растворимой молекулы межклеточной адгезии (sICAM) и растворимой молекулы сосудистой адгезии (sVCAM) у пациентов с сердечной недостаточностью. Было показано, что физические упражнения снижают циркулирующие уровни провоспалительных цитокинов и других провоспалительных маркеров как в контрольных группах (не имевшие СН), так и в опытных группах пациентов с СН [23].

На основании большого количества научных исследований, посвященных теме использования физических тренировок в лечении пациентов с СН, Американская ассоциация физиотерапевтов в 2020 г. подготовила руководство по клинической практике физиотерапевта для

ведения лиц с СН с целью улучшения физической активности, переносимости ФН (в т. ч. по результатам ТШХ), качества жизни пациентов и снижения частоты повторных госпитализаций, связанных с СН [24].

Таким образом, результаты проведенного нами исследования, отражающие улучшение функционального статуса, снижение уровня NT-proBNP, провоспалительных цитокинов и вч-С-реактивного белка, в сравнении с результатами ведения пациентов исключительно на медикаментозной терапии (без реабилитации), согласуются с результатами исследований других авторов [25].

ВЫВОДЫ

Исследование отражает один из патофизиологических компонентов иммуновоспалительной концепции развития и прогрессирования СНсФВ. Повышение вч-Срб, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 может свидетельствовать о неинфекционном воспалительном процессе, что может являться одним из патофизиологических механизмов ремоделирования миокарда, дистрофии мышечной системы и, соответственно, снижения переносимости ФН. Также в исследовании отмечено положительное влияние физической реабилитации пациентов с СН: улучшение функционального статуса, снижение уровня NT-proBNP, провоспалительных цитокинов и вч-Срб в сравнении с результатами ведения пациентов исключительно с помощью медикаментозной терапии ХСН (без реабилитации).



Поступила / Received 20.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2024
Принята в печать / Accepted 11.03.2024

Список литературы / References

1. Концевая АВ, Муканеева ДК, Мырзаматова АО, Баланова ЮА, Худяков МБ, Драпкина ОМ. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):48–55. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-1-2396>.
2. Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, Myrzammatova AO, Balanova YuA, Khudyakov MB, Drapkina O.M. Economic damage of risk factors associated with morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases in Russia in 2016. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2020;19(1):48–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-1-2396>.

2. Савина АА, Фейгина СИ. Динамика заболеваемости болезнями системы кровообращения взрослого населения Российской Федерации в 2007–2019 гг. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2021;67(2):1–43. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-67-2-1>. Savina AA, Feygina SI. Dynamics in incidence and prevalence of diseases of the circulatory system among adults in the Russian Federation in 2007–2019. *Social Aspects of Population Health*. 2021;67(2):1–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-67-2-1>.
3. Budreviciute A, Damiati S, Sabir DK, Onder K, Schuller-Goetzburg P, Plakys G et al. Management and Prevention Strategies for Non-communicable Diseases (NCDs) and Their Risk Factors. *Front Public Health*. 2020;8:574111. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.574111>.
4. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Беграмбекова ЮЛ, Васюк ЮА, Грганеева АА и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YuL, Vasyuk YuA, Garganeeva AA et al. 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.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
5. Джериева ИС, Сотникова МА, Широков ДИ. Оценка пятилетней выживаемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Неделя науки – 2016: сборник материалов Всероссийского молодежного форума с международным участием*. Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет; 2016. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yujvuh>.
6. Токмачев РЕ, Будневский АВ, Кравченко АЯ, Натаров АА, Остроушко НИ, Шкатова ЯС, Концевая АВ. *Комплекс кардиореспираторного анализа*. Патент RU 2021668162, 10.11.2021. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/dhllny>.
7. Вангородская СА, Сабгайда ТП, Зубко АВ. Изменение образа жизни населения и снижение смертности от хронических неинфекционных заболеваний в контексте достижения третьей цели устойчивого развития. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2022;68(6):1–32. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2022-68-6-8>. Vangorodskaya SA, Sabgaida TP, Zubko AV. Changing lifestyle and reducing mortality from chronic non-communicable diseases in the context of achieving the sustainable development goal. *Social aspects of Population Health*. 2022;68(6):1–32. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2022-68-6-8>.
8. Vasova EA. Accessible Health Care as a Factor of Sustainable Socio-Economic Development of Territories. *Problems of Territory Development*. 2021;25(1):68–81. <https://doi.org/10.15838/ptd.2021.1.111.4>.
9. Протасов ЕА, Великанов АА. Кардиореабилитация: возможности и трудности. *Российский семейный врач*. 2019;23(1):17–26. <https://doi.org/10.17816/RFD2019117-26>. Protasov EA, Velikanov AA. Cardiac rehabilitation today: opportunities and challenges. *Russian Family Doctor*. 2019;23(1):17–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/RFD2019117-26>.
10. Будневский АВ, Пронин СС, Концевая АВ, Натаров АА, Кравченко АЯ, Токмачев РЕ и др. Система мониторинга пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Патент RU 2020619003, 10.08.2020. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/gkcuas>.
11. Токмачев РЕ, Будневский АВ, Кравченко АЯ. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):106–110. Режим доступа: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016889106-110>. Tokmachev RE, Budnevsky AV, Kravchenko AY. The role of inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure. *Tерапевтический Архив*. 2016;88(9):106–110 (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2016889106-110>.
12. Подзолков ВИ, Драгомйрецкая НА, Толмачева АВ, Шведов ИИ, Иванников АА, Акиюл ЮВ. Прогностическая значимость sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2023;19(4):310–319. <https://doi.org/10.20996/10.20996/1819-6446-2023-2919>. Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Tolmacheva AV, Shvedov II, Ivannikov AA, Akiyol IV. Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):310–319. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/10.20996/1819-6446-2023-2919>.
13. Копьева КВ, Гракова ЕВ, Тепляков АТ. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):94–101. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101>. Kopeva KV, Grakova EV, Teplyakov AT. New biomarkers of heart failure: diagnostic and prognostic value of NT-proBNP and interleukin receptor family member ST2. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101>.
14. Подзолков ВИ, Тарзимова АИ, Лория ИЖ. Изменение уровня натрийуретических пептидов у пациентов с фибрилляцией предсердий при лечении антиаритмическими препаратами. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(4):365–370. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-4-365-370>. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Loria IZ. Changes in the level of natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation treated with antiarrhythmic drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(4):365–370. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-4-365-370>.
15. Подзолков ВИ, Брагина АЕ, Тарзимова АИ. Динамика уровня NT-proBNP у пациентов с синусовой тахикардией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3485. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3485>. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI. Changes in NT-proBNP levels in patients with sinus tachycardia after COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(12):3485. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3485>.
16. Уткина ЕА, Афанасьева ОИ, Покровский СН. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):128–134. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4138>. Utkina EA, Afanasyeva OI, Pokrovsky SN. C-reactive protein: pathogenetic characteristics and possible therapeutic target. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):128–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4138>.
17. Будневский АВ, Шурупова АД, Кравченко АЯ, Токмачев РЕ. Клиническая эффективность профилактики острых респираторных вирусных инфекций у больных хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2019;91(3):36–41. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000111>. Budnevsky AV, Shurupova AD, Kravchenko AY, Tokmachev RE. Clinical efficacy of acute respiratory viral infections prevention in patients with chronic heart failure. *Tерапевтический Архив*. 2019;91(3):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000111>.
18. Провоторов ВМ, Будневский АВ, Семенова ГГ, Шишкина ЕС. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2015;93(2):5–9. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/provospalitelnye-tsitokiny-pri-sochetanii-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih>. Provotorov VM, Budnevskii AV, Semenova GG, Shishkina ES. Proinflammatory cytokines in combination of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2015;93(2):5–9. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/provospalitelnye-tsitokiny-pri-sochetanii-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih>.
19. Токмачев РЕ, Мухортובה МС, Будневский АВ, Токмачев ЕВ, Овсянников ЕС. Коморбидность хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких: особенности патогенеза, клиники и диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(6):62–68. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-62-68>. Tokmachev RE, Mukhortova MS, Budnevsky AV, Tokmachev EV, Ovsyannikov ES. Comorbidity of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: features of pathogenesis, clinic and diagnostics. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2018;17(6):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-62-68>.
20. Окунев ИМ, Кочергина АМ, Кашталап ВВ. Хроническая и острая декомпенсированная сердечная недостаточность: актуальные вопросы. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(2):184–195. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-2-184-195>. Okunev IM, Kochergina AM, Kashtalap VV. Chronic and acute decompensated heart failure: topical issues. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(2):184–195. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-2-184-195>.
21. Nishida H, Horio T, Suzuki Y, Iwashima Y, Tokudome T, Yoshihara F et al. Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk Japanese patients: comparison with C-reactive protein. *Cytokine*. 2011;53(3):342–346. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2010.12.005>.
22. Макконен КФ, Суязова СБ, Осипова ОА, Власенко МА, Годлевская ОМ, Бутикова ЕА, Власенко ОА. Содержание провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка сердца. *Фундаментальные исследования*. 2012;7(1):123–127. Режим доступа: <https://elibrary.ru/pbafzx>. Makkonen KF, Suyazova SB, Osipova OA, Vlasenko MA, Godlevskaya OM, Butikova EA, Vlasenko OA. The maintenance of pro-inflammatory cytokines and C-reactive protein at patients with the chronic heart failure with systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle of heart. *Fundamental Research*. 2012;7(1):123–127. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/pbafzx>.
23. Pearson MJ, Mungovan SF, Smart NA. Effect of aerobic and resistance training on inflammatory markers in heart failure patients: systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2018;23(2):209–223. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9677-0>.
24. Shoemaker MJ, Dias KJ, Lefebvre KM. Physical Therapist Clinical Practice Guideline for the Management of Individuals With Heart Failure. *Phys Ther*. 2020;100(1):14–43. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzz127>.
25. Brozaitiene J, Mickuviene N, Podlipskyte A, Burkauskas J, Bunevicius R. Relationship and prognostic importance of thyroid hormone and N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide for patients after acute coronary syndromes: a longitudinal observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(45):2–12. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0226-2>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – А.В. Будневский, А.Я. Кравченко, Р.Е. Токмачев
Написание текста – А.Я. Кравченко, Р.Е. Токмачев, А.Ю. Симион, Н.И. Чернышова, А.В. Чумаченко
Сбор и обработка материала – Р.Е. Токмачев, А.Ю. Симион, Н.И. Чернышова, А.В. Чумаченко
Обзор литературы – Р.Е. Токмачев, А.Ю. Симион, Н.И. Чернышова, А.В. Чумаченко
Статистическая обработка – Р.Е. Токмачев, Н.И. Чернышова, А.В. Чумаченко
Редактирование – А.В. Будневский, А.Я. Кравченко, Р.Е. Токмачев, А.Ю. Симион

Contribution of authors:

Study concept and design – **Andrey V. Budnevsky, Andrey Ya. Kravchenko, Anna V. Koncevaya, Roman E. Tokmachev**
Text development – **Andrey Ya. Kravchenko, Roman E. Tokmachev, Aleksey Yu. Simion, Natalia I. Chernyshova, Arina V. Chumachenko**
Collection and processing of material – **Roman E. Tokmachev, Aleksey Yu. Simion, Natalia I. Chernyshova, Arina V. Chumachenko**
Literature review – **Roman E. Tokmachev, Aleksey Yu. Simion, Natalia I. Chernyshova, Arina V. Chumachenko**
Statistical processing – **Roman E. Tokmachev, Natalia I. Chernyshova, Arina V. Chumachenko**
Editing – **Andrey V. Budnevsky, Andrey Ya. Kravchenko, Anna V. Koncevaya, Roman E. Tokmachev, Aleksey Yu. Simion**

Информация об авторах:

Токмачев Роман Евгеньевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0001-6379-4635>; r-tokmachev@mail.ru
Кравченко Андрей Яковлевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0003-0297-1735>; drkay@yandex.ru
Будневский Андрей Валериевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, проректор по научно-инновационной деятельности, Заслуженный изобретатель РФ, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>; budnev@list.ru
Концевая Анна Васильевна, д.м.н., заместитель директора по научной и аналитической работе, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10; <https://orcid.org/0000-0003-2062-1536>; koncanna@yandex.ru
Симион Алексей Юрьевич, ассистент кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-8259-840X>; al-simion@yandex.ru
Чернышова Наталья Ивановна, студент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0009-0008-3069-3019>; nata.chern.99@mail.ru
Чумаченко Арина Витальевна, студент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0009-0009-8462-1800>; arina.chumachenko.00@mail.ru

Information about the authors:

Roman E. Tokmachev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6379-4635>; r-tokmachev@mail.ru
Andrey Ya. Kravchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0297-1735>; drkay@yandex.ru
Andrey V. Budnevsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Vice-Rector for Research and Innovation, Honored Inventor of the Russian Federation, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>; budnev@list.ru
Anna V. Kontsevaya, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Analytical Work, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2062-1536>; koncanna@yandex.ru
Aleksey Yu. Simion, Assistant, Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8259-840X>; al-simion@yandex.ru
Natalia I. Chernyshova, Student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-3069-3019>; nata.chern.99@mail.ru
Arina V. Chumachenko, Student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-8462-1800>; arina.chumachenko.00@mail.ru