

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.12-008.46:616.152.72

doi: 10.19163/1994-9480-2021-4(80)-96-101

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА ПРИ КОМОРБИДНОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА

М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов, Д.А. Корсакова, М.И. Столяров

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Автор, ответственный за переписку: Марина Петровна Смирнова, msm76-743@yandex.ru

Аннотация. Клиническое значение дефицита железа у больных с сочетанием сердечной недостаточности и сахарного диабета не изучено. Обследовано 67 больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. У всех больных исследовали клинические проявления сердечной недостаточности, астению, тревогу, депрессию, концентрацию глюкозы, гликированного гемоглобина, железа, ферритина, трансферрина, растворимых рецепторов трансферрина, гепсидина, эритропоэтина, NT-proBNP, проводили эхокардиографию в одномерном, двухмерном и доплеровских режимах (импульсно-волновом, постоянно-волновом и тканевом) в стандартных позициях по общепринятой методике. У 42 больных диагностирован дефицит железа. Установлено, что дефицит запасов железа у больных с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом способствует нарушению различных звеньев обмена железа и нарастанию клинических проявлений сердечной недостаточности, астении, тревоги и ухудшению показателей центральной гемодинамики.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сахарный диабет, дефицит железа

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

IRON DEFICIENCY IN COMORBIDITY CHRONIC HEART FAILURE AND DIABETES MELLITUS

M.P. Smirnova, P.A. Chizhov, A.A. Baranov, D.A. Korsakova, M.I. Stolyarov

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Corresponding author: Marina P. Smirnova, msm76-743@yandex.ru

Abstract. The clinical significance of iron deficiency in patients with a combination of heart failure and diabetes mellitus has not been studied. 67 patients with chronic heart failure and diabetes mellitus were examined. In all patients, the clinical manifestations of heart failure, asthenia, anxiety, depression, the concentration of glucose, glycated hemoglobin, iron, ferritin, transferrin, soluble transferrin receptors, hepcidin, erythropoietin, NT-proBNP were studied, echocardiography was performed in one-dimensional, two-dimensional and Doppler modes (wave, constant-wave and tissue) in standard positions according to the generally accepted technique. Iron deficiency was diagnosed in 42 patients. We have established that the deficiency of iron stores in patients with heart failure and diabetes mellitus contributes to an increase in the clinical manifestations of heart failure, asthenia, anxiety and worsens the indicators of central hemodynamics. It was found that the deficiency of iron store in patients with heart failure and diabetes mellitus contributes to the disruption of various links of iron metabolism and an increase in the clinical manifestations of heart failure, asthenia, anxiety and deterioration of central hemodynamic parameters.

Keywords: heart failure, diabetes mellitus, iron deficiency

Частой сопутствующей патологией у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является сахарный диабет (СД) [1].

По данным разных авторов, СД и даже предиабет являются факторами, способствующими развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2, 3].

Кроме того, СД ухудшает прогноз у больных с ХСН. В частности, у пациентов с ХСН и СД повышен риск госпитализации и смерти [4].

Еще одной распространенной патологией у больных с ХСН является дефицит железа (ДЖ). Последний существенно ухудшает клиническое состояние таких больных и прогноз [5].

У многих больных с ХСН имеет место сочетание этих коморбидных состояний. Вместе с тем, отсутствуют данные о клиническом значении ДЖ у коморбидных по ХСН и СД больных.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить клиническое значение дефицита железа у больных с ХСН в сочетании с СД.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением в терапевтическом отделении находилось 67 больных, средний возраст ($70,33 \pm 8,32$) года, с ХСН и СД 2-го типа.

У всех включенных в исследование проводили комплексное обследование, включающее в себя клинический осмотр с оценкой шкалы клинического состояния (ШОКС), тест 6-минутной ходьбы (Т6М).

Всем больным проводили эхокардиографию (ЭХО-КГ) на аппарате GEVID-7 (GeneralElectric, США) в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах (импульсно-волновом, постоянно-волновом и тканевом) в стандартных позициях по общепринятой методике с определением размеров и объемов желудочков и предсердий, фракции выброса, скорости регургитации на клапанах, трансмитральных диастолических потоков, систолического давления в легочной артерии (СДЛА), скорости движения фиброзного кольца митрального и трикуспидального клапанов (СДФК-ТК) [6].

У всех больных проводили общий анализ крови с определением эритроцитарных индексов (анализатор МЕК 6500, Япония).

Концентрацию железа в мкмоль/л, трансферрина в г/л, ферритина в мкг/л, С-реактивного белка (в мг/л) в сыворотке крови определяли высокочувствительным фотометрическим методом по конечной точке (анализатор Sapphire 400, Япония), рассчитывали коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ).

Иммуноферментным методом на ИФА-ридере Immunochem-2100 (США) определяли уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида в пг/мл, эритропоэтина в МЕ/мл, растворимых рецепторов трансферрина (РРТР) в нмоль/л, гепсидина в нг/мл.

Дефицит железа устанавливали, исходя из рекомендаций Европейского кардиологического общества [7].

Общепринятыми методами определяли в крови уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, креатинина, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕPI.

Для оценки наличия и степени тяжести астении использовали шкалу астении MFI-20 с оценкой в баллах таких проявлений астении, как общая астения (ОА), физическая астения (ФА), психическая астения (ПА), снижение мотивации (СМ), понижение активности (ПАК), суммарный балл выраженности астении (СА), для определения наличия тревоги и депрессии – госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS в баллах.

Статистический анализ данных проводили с помощью программ Stata/MPversion 14.0 (StataCorp Enhancements, TX 77845, USA) и MedCalcStatistical Softwareversion 18.2.1 (MedCalcSoftwarebvba, Ostend, Belgium; 2018).

Для сравнения средних значений двух выборок использовали однофакторный дисперсионный анализ.

Для определения различий качественных признаков использовали критерий Хи-квадрат.

Для оценки наличия связи между разными параметрами рассчитывали коэффициент корреляции гамма. За уровень достоверности различий принят $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от наличия дефицита запасов железа, исходя из уровня ферритина < 100 мкг/л, все обследованные были разделены на две группы: 1-я группа – больные без ДЖ (25 человек) и 2-я группа – больные с ДЖ (42 человека). Достоверных различий доли больных с разными ФК ХСН в сравниваемых группах не было ($p > 0,05$): 2 ФК – 31 %, 3 ФК – 44 %, 4ФК – 25 % в 1-й группе против 19, 52 и 29 % во 2-й группе при 2, 3 и 4 ФК, соответственно. Решающее значение при определении ФК ХСН имел тест 6-минутной ходьбы, как наиболее объективный критерий.

Больные 1-й и 2-й групп не имели достоверных различий ($p > 0,05$) возраста, веса, индекса массы тела, уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, креатинина и СКФ.

Показатели обмена железа, общего анализа крови и уровень эритропоэтина в данных группах приведены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели обмена железа, общего анализа крови и уровень эритропоэтина у больных с ХСН в сочетании с СД с дефицитом и без дефицита железа

Показатели	Группы, М ± SD		
	Без ДЖ, n = 25	ДЖ, n = 42	P
Железо, мкмоль/л	17,11 ± 4,19	12,76 ± 5,05	0,001
Трансферрин, г/л	2,02 ± 0,38	2,12 ± 0,58	0,459
Ферритин, мкг/л	186,05 ± 51,25	68,58 ± 46,81	0,000
КНТЖ, %	34,34 ± 8,48	25,79 ± 11,81	0,004
РРТР, нмоль/л	19,26 ± 10,95	34,62 ± 16,66	0,044
Эритроциты	4,62 ± 0,50	4,44 ± 0,56	0,210
Гемоглобин, г/л	137,6 ± 13,7	127,0 ± 16,4	0,009
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	29,80 ± 1,72	28,46 ± 2,67	0,031
Эритропоэтин, МЕ/мл	4,05 ± 2,38	19,13 ± 17,46	0,015

Как видно из табл. 1, в группе пациентов с ДЖ, наряду с низким уровнем ферритина, достоверно ниже КНТЖ и концентрация железа и выше содержания растворимых рецепторов трансферрина.

Кроме того, у больных с ДЖ достоверно ниже уровень гемоглобина в крови, среднее содержание гемоглобина в эритроците и выше концентрация эритропоэтина. Достоверных различий числа эритроцитов, как и других показателей общего анализа крови, в сравниваемых группах не установлено.

Сопоставление показателей клинического состояния и эхокардиографии в группах больных с ХСН

и СД в сочетании с ДЖ и без него показало, что у пациентов с ДЖ выше баллы ШОКС и СДЛАи меньше фракция выброса левого желудочка и СДФК-ТК. Помимо того, у пациентов с ДЖ выше такие проявления астении, как ОА, ФА, ПАК, СМ, ПА, СА, а также тревога (табл. 2).

Несмотря на то, что, как уже отмечено выше, достоверных различий частоты встречаемости пациентов с различными ФК ХСН в группах с наличием и отсутствием ДЖ не было, дистанция, проходимая в Т6М, в группе с ДЖ была несколько ниже, чем у больных без ДЖ.

Таблица 2

Клинические показатели, параметры эхокардиоскопии и выраженность астении, тревоги и депрессии у больных с ХСН и СД при наличии и отсутствии ДЖ

Показатели	Группы, М ± SD		
	Без ДЖ	ДЖ	P
ШОКС, баллы	6,12 ± 2,51	7,81 ± 2,56	0,047
Т6М, м	239,9 ± 78,8	203,4 ± 78,8	0,024
Фракция выброса, %	60,5 ± 10,9	54,1 ± 12,2	0,034
СДЛА, мм рт. ст.	29,2 ± 15,1	37,4 ± 14,8	0,038
СДФК-ТК, м/с	0,13 ± 0,03	0,12 ± 0,02	0,047
ОА, баллы	13,1 ± 3,3	15,0 ± 3,5	0,032
ФА, баллы	13,5 ± 3,5	15,6 ± 3,3	0,017
ПАК, баллы	12,6 ± 3,6	14,7 ± 3,7	0,032
СМ, баллы	11,0 ± 3,0	13,0 ± 3,1	0,018
ПА, баллы	9,4 ± 3,1	12,4 ± 3,9	0,003
СА, баллы	59,6 ± 14,8	70,7 ± 15,8	0,008
Тревога, баллы	6,8 ± 4,1	9,2 ± 3,8	0,024
Депрессия, баллы	8,1 ± 4,5	10,2 ± 4,4	0,083

По группе больных в целом установлены достоверные ($p < 0,05$) корреляции между параметрами, характеризующими обмен железа, и клиническими показателями. В частности, выявлены достоверные положительные корреляции между концентрацией железа в крови и расстоянием, проходимым в Т6М (0,40), ударным объемом (0,40) и скоростью движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (0,28) и отрицательные корреляции между уровнем железа и баллами ШОКС (-0,53), размером ЛП (-0,25), СДЛА (-0,29), тревогой (-0,34) и всеми проявлениями астении: ОА (-0,28), ФА (-0,28), ПА (-0,34), СМ (-0,38), ПС (-0,35), суммарный показатель астении (-0,36).

Кроме того, установлены достоверные ($p < 0,05$) положительные корреляции между уровнем РРТР и баллами ШОКС (0,66), величиной СДЛА (0,53), размером левого предсердия (0,60), выраженностью ФА (0,62), СМ (0,59), суммарной выраженностью астении (0,55).

Установлены также достоверные ($p < 0,05$) положительные корреляции между КНТЖ и расстоянием, проходимым в Т6М (0,42) и ударным объемом (0,33) и отрицательные достоверные корреляции между КНТЖ и баллами ШОКС (-0,53), размером ЛП (-0,32), СДЛА (-0,28), тревогой (-0,32) и практически всеми проявлениями астении: ФА (-0,26), ОА (-0,29), СМ (-0,35), ПА (-0,32), СА (-0,33).

Таким образом, коморбидные по ХСН и СД больные с ДЖ имеют существенные отклонения обмена железа, по сравнению с пациентами с ХСН и СД без ДЖ. У больных с ДЖ, помимо значительного снижения уровня ферритина, свидетельствующего о резком уменьшении запасов железа в организме, наблюдаются достоверно меньший уровень железа в крови и более низкий коэффициент насыщения трансферрина железом, отражающий недостаточное снабжение тканей железом. У таких больных достоверно больше концентрация растворимых рецепторов трансферрина, что является показателем повышенной потребности тканей в железе. У пациентов с ДЖ повышен также уровень эритропоэтина, продукция которого возрастает под влиянием фактора, образующегося в тканях при гипоксии. Несмотря на то, что в среднем по группе с ДЖ показатель гемоглобина был практически нормальным, уровень гемоглобина и среднее содержание гемоглобина в эритроците в этой группе было несколько ниже, чем у больных без ДЖ.

На этом фоне коморбидные по ХСН и СД больные с ДЖ имеют более выраженные клинические проявления сердечной недостаточности, по сравнению с пациентами с такой же коморбидной патологией без ДЖ. В частности, у пациентов с ДЖ выше баллы

по ШОКС, более низкая фракция выброса левого желудочка, меньше скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана и более высокое систолическое давление в легочной артерии. Можно предполагать, что эти отличия в определенной мере связаны с пониженным уровнем запасов железа в организме и, в частности, в кардиомиоцитах и в мышцах, поскольку известно, что в миокарде больных с сердечной недостаточностью содержание железа может быть снижено на 20–30 % [8]. В то же время известно, что железо играет важную роль в транспорте кислорода и метаболизме сердечных и скелетных мышц [9].

У пациентов с ДЖ больше выражены различные проявления астении и тревога. Данные особенности могут быть обусловлены как более выраженными проявлениями ХСН у таких больных, так и нарушениями обмена железа. В то же время активация симпатической нервной системы, сопровождающая тревогу, может сама способствовать развитию нарушений обмена железа. Так, P. Moliner et al. [10] установили, что повышение уровня норадреналина у больных с ХСН способствует снижению насыщения трансферрина железом <20 % и повышению уровня растворимых рецепторов трансферрина.

Значение нарушений обмена железа в утяжелении клинических проявлений у больных с ХСН и СД подтверждается наличием достоверных корреляций параметров обмена железа с клиническими и эхокардиографическими показателями. В частности, это положительные корреляции между концентрацией железа и Т6М, ударным объемом и скоростью движения фиброзного кольца трикуспидального клапана и отрицательные корреляции между уровнем железа и баллами ШОКС, размером левого предсердия, СДЛА, тревогой и выраженностью астении. Об этом же свидетельствуют положительные корреляции между КНТЖ и Т6М и ударным объемом и отрицательные достоверные корреляции между КНТЖ и баллами ШОКС, размером левого предсердия, СДЛА, тревогой и всеми проявлениями астении. Значение нарушений обмена железа при дефиците его запасов в организме для ухудшения состояния больных ХСН и СД подтверждают также положительные корреляции между уровнем РРТР и баллами ШОКС, величиной СДЛА, размером ЛПи выраженностью астении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При дефиците запасов железа в организме у больных с ХСН и СД наблюдается уменьшение концентрации железа в крови, снижение коэффициента насыщения трансферрина железом и повышение растворимых рецепторов трансферрина, а также некоторое

снижение уровня гемоглобина и среднего содержания гемоглобина в эритроците. На этом фоне нарастают клинические проявления ХСН, астения и тревога, а также ухудшаются некоторые эхокардиографические показатели. Полученные данные свидетельствуют о важности раннего выявления ДЖ у больных с коморбидностью ХСН и СД для возможной последующей коррекции нарушений обмена железа.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: патогенез и возможности лечения // Кардиология. 2018. № 58 (7). С. 85–94. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.7.10156>
2. The association of severe hypoglycemia with incident cardiovascular events and mortality in adults with type 2 diabetes / A.K. Lee, B. Warren, C.J. Lee [et al.] // *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41 (1). P. 104–111. <https://doi.org/10.2337/dc17-1669>
3. Copeptin in patients with acute myocardial infarction and newly detected glucose abnormalities – A marker of increased stress susceptibility? A report from the Glucose in Acute Myocardial Infarction cohort / M.I. Smaradottir, V. Ritsinger, V. Gyberg [et al.] // *DiabVasc Dis Res*. 2017. Vol. 14 (2). P. 69–76. <https://doi.org/10.1177/1479164116664490>
4. Association Between Type 2 Diabetes and All-Cause Hospitalization and Mortality in the UK General Heart Failure Population: Stratification by Diabetic Glycemic Control and Medication Intensification / C.A. Lawson, P.W. Jones, L. Teece [et al.] // *JACC Heart Fail*. 2018. Vol. 6 (1). P. 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.020>
5. Beattie J.M., Khatib R., Phillips C.J., Williams S.J. Iron deficiency in 78 805 people admitted with heart failure across England: a retrospective cohort study // *Open Heart*. 2020. Vol. 7(1). P. e001153. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001153>
6. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the american society of echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. 2016. Vol. 29 (4). P. 277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
7. ESC GUIDELINES. 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) // *Eur J Heart Fail*. 2016. Vol. 18 (8). P. 891–975. <https://doi.org/10.1002/ejhf.592>
8. Maeder M.T., Khammy O., Remrdios C., Kaye D.M. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure: implications for anemia accompanying heart failure // *J Am CollCardiol*. 2011, vol. 58 (5). P. 474–480. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.059>
9. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function / M.F. Hoes, N. Grote Beverborg, J.D. Kijlstra [et al.] // *Eur J Heart Fail*. 2018. Vol. 20. P. 910–919. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1154>

10. Association between norepinephrine levels and abnormal iron status in patients with chronic heart failure: is iron deficiency more than a comorbidity? / P. Moliner, C. Enjuanes, M. Tajés [et al.] // *J Am Heart Assoc*. 2019. Vol. 8 (4). P. 010887. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010887>

REFERENCES

1. Obrezan A.A., Kulikov N.V. Chronic heart failure and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment options. *Kardiologija = Cardiology*. 2018;58(7):85–94. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.7.10156> (In Russ.).
2. Lee A.K., Warren B., Lee C J. et al. The association of severe hypoglycemia with incident cardiovascular events and mortality in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):104–111. <https://doi.org/10.2337/dc17-1669>
3. Smaradottir M.I., Ritsinger V., Gyberg V. et al. Copeptin in patients with acute myocardial infarction and newly detected glucose abnormalities – A marker of increased stress susceptibility? A report from the Glucose in Acute Myocardial Infarction cohort. *DiabVasc Dis Res*. 2017;14(2):69–76. <https://doi.org/10.1177/1479164116664490>
4. Lawson C.A., Jones P.W., Teece L. et al. Association Between Type 2 Diabetes and All-Cause Hospitalization and Mortality in the UK General Heart Failure Population: Stratification by Diabetic Glycemic Control and Medication Intensification. *JACC Heart Fail*. 2018;6(1):18–26. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.020>
5. Beattie J.M., Khatib R., Phillips C.J., Williams S.J. Iron deficiency in 78 805 people admitted with heart failure across England: a retrospective cohort study. *Open Heart*. 2020; 7(1):e001153. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001153>
6. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the american society of echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4): 277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
7. ESC GUIDELINES. 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). *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891–975. <https://doi.org/doi:10.1002/ejhf.592>
8. Maeder M.T., Khammy O., Remrdios C., Kaye D.M. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure: implications for anemia accompanying heart failure. *J Am CollCardiol*. 2011;58(5):474–480. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.059>
9. Hoes M.F., Grote Beverborg N., Kijlstra J.D. et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:910–919. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1154>
10. Moliner P., Enjuanes C., Tajés M. et al. Association Between norepinephrine levels and abnormal iron status in patients with chronic heart failure: is iron deficiency more than a comorbidity? *J Am Heart Assoc*. 2019;8(4):010887. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010887>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Марина Петровна Смирнова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8988-998x>

Петр Александрович Чижов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, p.chizhov63@gmail.com, <https://orcid.org/g/0000-0001-7969-6538>

Андрей Анатольевич Баранов – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе и развитию регионального здравоохранения, заведующий кафедрой поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, bara_aa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

Дарья Александровна Корсакова – аспирант кафедры факультетской терапии, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, dasha.kudrjavceva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1231-9564>

Максим Игоревич Столяров – студент 6-го курса, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, maksglad98@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.10.2021; одобрена после рецензирования 09.11.2021; принята к публикации 13.11.2021.

The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

Marina P. Smirnova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Faculty Therapy, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8988-998x>

Pyotr A. Chizhov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, p.chizhov63@gmail.com, <https://orcid.org/g/0000-0001-7969-6538>

Andrey A. Baranov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Research and Development of Regional Healthcare, Head of the Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, bara_aa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

Daria A. Korsakova – Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, dasha.kudrjavceva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1231-9564>

Maxim I. Stolyarov – 6th year student, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, maksglad98@mail.ru

The article was submitted 01.10.2021; approved after reviewing 09.11.2021; accepted for publication 13.11.2021.