

Научная статья

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81196>

# Актуальные вопросы поражения сердечно-сосудистой системы у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Клинико-морфологическое исследование

© Е.В. Збышевская<sup>1</sup>, Т.И. Макеева<sup>1</sup>, Ф.И. Битакова<sup>1, 2</sup>, М.Н. Бахолдина<sup>2</sup>, Е.В. Сивцова<sup>2</sup>,  
Г.М. Семенова<sup>2</sup>, О.Б. Зайцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Городская Покровская больница, Санкт-Петербург, Россия

Примерно в 30 % случаев Sars-CoV-2-пневмония осложняется поражениями сердечно-сосудистой системы — инфарктом миокарда, тромбоэмболией легочной артерии, инсультом, часто приводящими к летальным исходам. Данных о взаимосвязи клинических проявлений и структурных изменений сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции пока немного. Материалом для исследования послужили данные историй болезни и аутопсий 185 пациентов, страдавших инфекцией COVID-19 в период с сентября по декабрь 2020 г. У умерших пациентов регистрировались более высокий процент поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии, и низкий уровень сатурации кислородом на момент госпитализации. Большинство пациентов имели в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, многие из них страдали сахарным диабетом, хронической болезнью почек и онкологическими заболеваниями. Выраженное течение системного иммунного воспаления проявлялось высоким средним уровнем таких показателей, как D-димер, ферритин, С-реактивный белок, и фибриноген. Среди причин летального исхода преобладала дыхательная недостаточность на фоне инфекционно-токсического шока. Поражение сердечно-сосудистой системы проявлялось развитием острого инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, острым нарушением мозгового кровообращения. Оценка данных патологоанатомического исследования выявила большую распространенность острого нарушения мозгового кровообращения и меньшую частоту развития тромбоэмболии легочной артерии и острого инфаркта миокарда. При гистологическом исследовании поражение сердечно-сосудистой системы представлено прямым повреждением миокарда в виде микроцитолиза кардиоцитов с развитием некротических участков. Данные, полученные при анализе результатов исследования, позволяют сделать выводы о взаимосвязи тяжести течения новой коронавирусной инфекции и частоты поражения сердечно-сосудистой системы, а также высказать предположения об отдельных звеньях патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 (1 рис., 2 табл., библи.: 10 ист.).

**Ключевые слова:** D-димер; новая коронавирусная инфекция; острое нарушение мозгового кровообращения; острый инфаркт миокарда; тромбоэмболия легочной артерии; тропонин; ферритин.

#### Как цитировать:

Збышевская Е.В., Макеева Т.И., Битакова Ф.И., Бахолдина М.Н., Сивцова Е.В., Семенова Г.М., Зайцева О.Б. Актуальные вопросы поражения сердечно-сосудистой системы у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Клинико-морфологическое исследование // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № 2. С. 63–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81196>

Рукопись получена: 05.06.2021

Рукопись одобрена: 15.06.2021

Опубликована: 29.06.2021

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81196>

# Topical issues of cardiovascular disease in patients with new coronaviral infection COVID-19. Clinical and morphological study

© Elizaveta V. Zbyshevskaya<sup>1</sup>, Tatyana I. Makeeva<sup>1</sup>, Fatima I. Bitakova<sup>1, 2</sup>,  
Marina N. Bakholdina<sup>2</sup>, Elena V. Sivtsova<sup>2</sup>, Galina M. Semenova<sup>2</sup>, Olga B. Zaytseva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> City Pokrovskaya Hospital, Saint Petersburg, Russia

In about 30% of cases, Sars-CoV-2 pneumonia is complicated by damage to the cardiovascular system – myocardial infarction, pulmonary embolism, strokes, which are often fatal. There is still little data on the relationship between clinical manifestations and structural changes in the cardiovascular system during a new coronavirus infection. The material for the study was the data of the case histories and autopsies of 185 patients suffering from COVID-19 infection in the period September–December 2020. In the deceased patients, a higher percentage of lung tissue damage was recorded on CT data, and a low level of oxygen saturation at the time of hospitalization. Most of the patients had a history of cardiovascular disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease, and cancer. The pronounced course of systemic immune inflammation was manifested by a high average level of indicators such as D-dimer, ferritin, C-reactive protein and fibrinogen. Among the causes of death, respiratory failure prevailed against the background of infectious-toxic shock. Damage to the cardiovascular system was manifested by the development of acute myocardial infarction, pulmonary embolism, stroke. Evaluation of the data of postmortem examination revealed a higher prevalence of stroke and a lower incidence of pulmonary embolism and acute myocardial infarction. In a histological study, damage to the cardiovascular system is represented by direct damage to the myocardium in the form of microcytolysis of cardiomyocytes with the development of necrotic areas. The data obtained from the analysis of the study results allow us to draw conclusions about the relationship between the severity of the course of a new coronavirus infection and the frequency of damage to the cardiovascular system, as well as make assumptions about individual links in the pathogenesis of cardiovascular disease in COVID-19 (1 figure, 2 tables, bibliography: 10 refs).

**Keywords:** acute cerebrovascular accident; acute myocardial infarction; D-dimer; ferritin; new coronavirus infection; pulmonary embolism; troponin.

#### To cite this article:

Zbyshevskaya EV, Makeeva TI, Bitakova FI, Bakholdina MN, Sivtsova EV, Semenova GM, Zaytseva OB. Topical issues of cardiovascular disease in patients with new coronaviral infection COVID-19. Clinical and morphological study. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(2):63–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81196>

Received: 05.06.2021

Accepted: 15.06.2021

Published: 29.06.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19), вызванная новым тяжелым острым респираторным синдромом, коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), стала причиной внезапного и существенного увеличения числа госпитализаций по поводу пневмонии с полиорганной недостаточностью во всем мире [1, 2]. Хотя COVID-19 в первую очередь является тяжелым респираторным заболеванием, часто наблюдается острое повреждение миокарда [2, 3]. В свою очередь, ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания предрасполагают к повреждению миокарда, вызванному SARS-CoV-2, и увеличению смертности, связанной с COVID-19 [4–6]. Патогенез органических поражений при COVID-19 обусловлен тремя группами взаимосвязанных между собой факторов, образующих порочный патологический круг: первый — цитопатическое повреждающее действие вируса на тропные клетки; второй — цитокиновый шторм, оказывающий повреждающее действие на ткани и сосуды и вызывающий воспалительную реакцию и коагулопатию; третий фактор — нарушения свертывания крови, сопровождаемые развитием тромбозов и кровоизлияний [3–6]. Проблема своевременного выявления поражения сердечно-сосудистой системы при инфекции COVID-19 чрезвычайно актуальна для мирового здравоохранения. Данный факт определяет важность и необходимость сопоставления данных патологоанатомических исследований с клинической оценкой поражения сердечно-сосудистой системы для совершенствования лечебно-диагностической тактики и уменьшения летальности в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 [1, 3, 7].

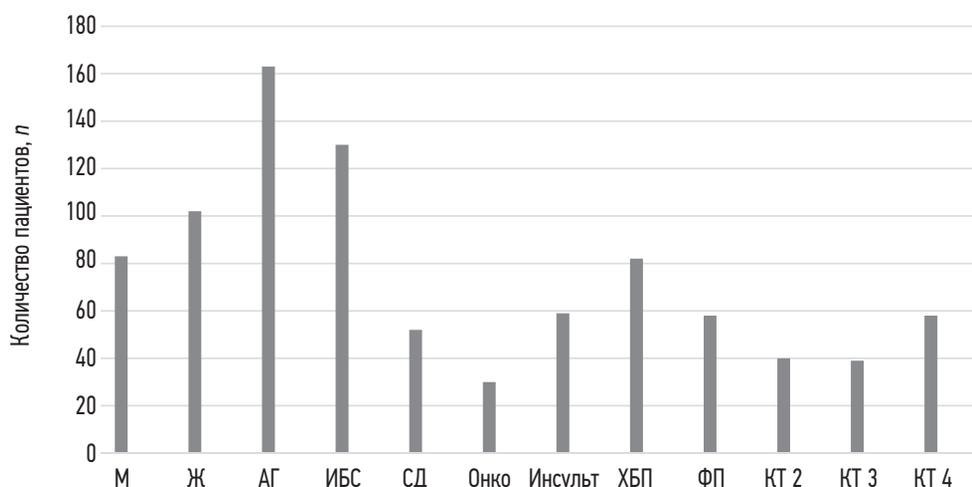
*Цель исследования* — определение взаимосвязи между патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы у пациентов, умерших от инфекции COVID-19, с клинической симптоматикой, биохимическими показателями, данными патологоанатомического и гистологического исследований.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для данной работы послужили истории болезни, данные патологоанатомического исследования и аутопсийный материал 185 пациентов, проходивших лечение по поводу новой коронавирусной инфекции в Городской Покровской больнице за период с сентября по декабрь 2020 г. Диагноз был подтвержден ПЦР-тестом у 71 %, у остальных пациентов он был поставлен на основании данных клиники и компьютерной томографии (КТ) легких.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациентов составил 74,9 лет, среди них 55,8 % женщин и 44,2 % мужчин. Женщины были статистически достоверно старше, чем мужчины ( $p < 0,0001$ ). Распределение пациентов по степени поражения легких по данным КТ было представлено следующим образом: КТ 0 — 6,39 %; КТ 1 — 21,5; КТ 2 — 23,3; КТ 3 — 25,1 и КТ 4 — 23,7 %. Средний койко-день стационарного лечения составлял 9,37 сут, средний срок от начала заболевания до поступления в стационар составил 5,9 дней. При оценке факторов тяжелого течения инфекции и высокого риска неблагоприятного прогноза сатурация кислородом менее 90 % при поступлении в стационар регистрировалась у 108 пациентов (58 %). Сопутствующие заболевания имелись почти у всех умерших пациентов, но наиболее частым была артериальная гипертензия, за ней следовали ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и хроническая болезнь почек (см. рисунок). Встречаемость фибрилляции предсердий (ФП) составляла 33 %, что согласуется с данными других исследований, согласно которым среди пациентов с COVID-19 ФП выявлялась от 19 до 21 % всех случаев и чаще встречалась у пациентов с тяжелым течением заболевания, а среди умерших наблюдалась в 44 % случаев [3, 5]. Изменения основных показателей системного иммунного воспаления (С-реактивный белок (СРБ), ферритин), коагулограммы



**Рисунок.** Клинико-anamнестическая характеристика исследуемой группы

**Таблица 1.** Оценка показателей системного воспаления у пациентов исследуемой группы

Показатель	Mean	Median	Min	Max	Low Q	Upper Q	Std. Dev	Std. Error
Тропонин	1957,321	54,900	0,0000	50000,00	16,2000	243,400	6856,396	644,9955
D-димер	4326,412	1509,000	0,0000	53700,00	616,0000	4024,000	8207,581	696,1580
СРБ	140,611	123,950	0,0000	469,00	75,7600	192,790	92,150	7,4257
Ферритин	1258,005	760,500	0,0000	4772,00	448,8500	1880,000	1101,528	110,1528
Тромбоциты	179,030	161,500	5,0000	670,00	106,0000	221,500	112,886	8,7094
Лейкоциты	15,072	13,280	1,8000	57,14	9,3000	19,400	8,755	0,6715
Нейтрофилы	13,775	11,405	0,8000	94,20	7,9000	17,900	10,564	0,8404
Лимфоциты	1,536	0,755	0,0300	32,00	0,5000	1,160	3,606	0,2868
Прокальцитонин	1,349	0,485	0,0400	12,75	0,2150	0,935	2,706	0,5113
Фибриноген	18,234	4,750	1,1400	1205,00	3,3550	6,625	125,115	13,0441
КФК	737,859	264,350	17,6000	13452,00	114,1000	764,300	1510,346	122,5052

Примечание. СРБ — С-реактивный белок; КФК — креатинфосфокиназа.

**Таблица 2.** Сравнительная оценка причин летального исхода по данным истории болезни и патологоанатомического заключения

Показатель	Клинический диагноз	Патологоанатомический диагноз
ОРДС, <i>n</i> (%)	174 (94)	154 (83)
ОИМ, <i>n</i> (%)	17 (9)	23 (12)
ТЭЛА, <i>n</i> (%)	54 (29)	11 (6)
ОНМК, <i>n</i> (%)	7(3,8)	23 (12)
ИЗ, <i>n</i> (%)	—	3 (1,6)
Перикардит, <i>n</i> (%)	—	2 (1)
Энцефалит, <i>n</i> (%)	—	1 (0,5)
Менингит, <i>n</i> (%)	—	1 (0,5)
ПЦР +, <i>n</i> (%)	132 (71)	120 (65)

Примечание. ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ИЗ — инфекционный эндокардит.

(фибриноген, D-димер) и ряда провоспалительных маркеров представлены в табл. 1.

Выраженное течение системного иммунного воспаления и прокоагуляционная активность проявлялись высоким средним уровнем таких показателей, как D-димер — 4,326 нг/мл, ферритин — 1258 мкг/л, СРБ — 140,6 мг/л, фибриноген — 18,23 г/л, при этом уровень прокальцитонина составлял 1,34 мг/л. Высокий уровень тропонина являлся отражением как непосредственного повреждения миокарда при максимальных значениях — 50000 пкг/мл, так и остротой системного воспалительного ответа при средних значениях 1957,3 пкг/мл. Выявленная лимфоцитопения  $0,7 \times 10^9/\text{л}$  и снижение значений тромбоцитов  $179,03 \times 10^9/\text{л}$  у пациентов с летальным исходом согласуются с данными других авторов [3].

Основные причины смерти COVID-19 по данным патологоанатомического заключения приведены в табл. 2.

Основная причина летального исхода в наблюдаемой группе по клиническим данным: дыхательная недостаточность

на фоне инфекционно-токсического шока — 174 (94 %); с поражением сердечно-сосудистой системы: ОИМ — 17 (9 %); ТЭЛА — 54 (29 %); ОНМК — 7 (3,8 %); ОИМ + ТЭЛА — 16 (9 %); ОИМ + ОНМК + ТЭЛА — 7 (3,8 %). При этом, по данным патологоанатомического исследования, отмечается статистически значимо меньшее количество подтвержденных диагнозов ТЭЛА — 23 (12 %) (из них ТЭЛА — 9, тромбозы мелких ветвей ЛА — 14), ОИМ — 11 (6 %), в то время как выявлено значимо большее количество ОНМК — 23 (12 %). Невысокая встречаемость прижизненно диагностированных ОНМК, вероятно, связана с тяжелым течением инфекции и маскированием клинической симптоматики явлениями инфекционно-токсического шока. Кроме того, при проведении патологоанатомического исследования установлены поражения сердечно-сосудистой системы: инфекционный эндокардит, гнойный перикардит, разрыв аневризмы аорты.

При гистологическом исследовании поражение сердечно-сосудистой системы представлены прямым повреждением миокарда в виде микроцитоза

кардиомиоцитов с развитием некротических участков в 64 (35 %) случаях, гистологически определяется участок некроза миокарда с лизисом и фрагментацией кардиомиоцитов, отсутствием ядер, массивной лейкоцитарной инфильтрацией и сосудистым полнокровием. Развитие гемморагического синдрома наблюдалось в 73 (39 %) случаев, выраженная паренхиматозная дистрофия внутренних органов — у 143 (77 %) пациентов. Зарегистрированы единичные случаи поражения головного мозга в виде энцефалита — 1 (0,5 %) и гнойного менингита — 1 (0,5 %). Обращает на себя внимание то, что у большинства больных на вскрытии обнаруживают увеличение размеров и массы сердца (400 г и выше). Процент подтверждения COVID-19 по данным аутопсийного материала составляет 65 %.

## ВЫВОДЫ

Раскрытие патологической основы COVID-19 имеет важное значение для понимания патофизиологии заболевания и воздействия вируса на сердечно-сосудистую систему. Структурные и гистологические изменения миокарда и головного мозга связаны как с развитием острого

системного воспалительного ответа, так и с прямым повреждающим воздействием вируса на кардиомиоциты. Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы у умерших больных с Sars-CoV-2-пневмонией обусловлены тяжестью коморбидной патологии, степенью выраженности воспалительного процесса, интоксикацией, площадью поражения легочной ткани, склонностью к повышенной свертываемости крови и тромботическими осложнениям.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

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

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ) и регистр «Анализ госпитализаций коморбидных пациентов, инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2» (АКТИВ 2) // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 3. С.: 4358. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4358
2. Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L., et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy // *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41, No. 19. P. 1821–1829. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa388
3. Сугралиев А.Б. Поражения сердца у больных COVID-19 // *Кардиология.* 2021. Т. 61, № 4. С. 15–23. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1408
4. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // *Судебная медицина.* 2020. Т. 6, № 2. С. 8–30. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30
5. Halushka M.K., Vander Heide R.S. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations // *Cardiovasc. Pathol.* 2021. No. 50. P. 107300. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107300
6. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A., et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Aging. Male.* 2020. Vol. 23, No. 5. P. 1416–1424. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748
7. Bradley B.T., Maioli H., Johnston R., et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series // *Lancet.* 2020. Vol. 396, No. 10247. P. 320–332. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2
8. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Сравнительная характеристика лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса «интима-медиа» сонных артерий // *Артериальная гипертензия.* 2016. Т. 22, № 1. С. 41–51. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-51
9. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика // *Научно-практическая ревматология.* 2017. Т. 55, № 6. С. 675–684. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
10. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., и др. Эффективность пульстерапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID19 // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2020. Т. 22, № 2. С. 88–91. DOI: 10.36488/cmasc.2020.2.88-91
1. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV) and the register “Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak” (AKTIV 2). *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3):4358. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4358
2. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1821–1829. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa388
3. Sugraliyev AB. Cardiac Involvement in COVID-19. *Kardiologija.* 2021;61(4):15–23. (In Russ.) DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1408

## REFERENCES

4. Kogan EA, Berezovsky YuS, Protsenko DD, et al. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2020;6(2):8–30. (In Russ.) DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30
5. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 post-mortem examinations. *Cardiovasc. Pathol.* 2021;50:107300. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107300
6. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020;23(5):1416–1424. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748
7. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*. 2020;396(10247):320–332. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2
8. Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Comparative characteristics of individuals with high normal blood pressure according to the carotid intima-media values. *Arterial Hypertension*. 2016;22(1): 41–51. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-51
9. Moroz EV, Karateev AE, Kryukov EV, Chernetsov VA. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):675–684 (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
10. Zaitsev AA, Golukhova EZ, Mamalyga ML, et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID19. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(2):88–91. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmacc.2020.2.88-91

## ОБ АВТОРАХ

**\*Елизавета Владимировна Збышевская**, канд. мед. наук;  
адрес: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;  
ORCID: <https://0000-0002-2565-3548>; eLibrary SPIN: 7761-0942;  
e-mail: E.Zbyshevskaya@szgmu.ru

**Татьяна Ивановна Makeeva**, докт. мед. наук;  
ORCID: <https://000-0003-3819-486X>; eLibrary SPIN: 4915-3109;  
e-mail: Tatyana.Makeeva@szgmu.ru

**Фатима Измаиловна Битакова**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://0000-0001-6637-8266>; eLibrary SPIN: 8624-7193;  
e-mail: Fatima.Bitakova@szgmu.ru

**Марина Николаевна Бахолдина**;  
e-mail: hospital@pokrovskaya.org

**Елена Владимировна Сивцова**;  
e-mail: hospital@pokrovskaya.org

**Галина Михайловна Семенова**, канд. мед. наук;  
e-mail: hospital@pokrovskaya.org

**Ольга Борисовна Зайцева**;  
e-mail: hospital@pokrovskaya.org

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Elizaveta V. Zbyshevskaya**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
address: 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russia, 191015;  
ORCID: <https://0000-0002-2565-3548>; eLibrary SPIN: 7761-0942;  
e-mail: E.Zbyshevskaya@szgmu.ru

**Tatyana I. Makeeva**, M.D., D.Sc. (Medicine);  
ORCID: <https://000-0003-3819-486X>; eLibrary SPIN: 4915-3109;  
e-mail: Tatyana.Makeeva@szgmu.ru

**Fatima I. Bitakova**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
ORCID: <https://0000-0001-6637-8266>; eLibrary SPIN: 8624-7193;  
e-mail: Fatima.Bitakova@szgmu.ru

**Marina N. Bakholdina**;  
e-mail: hospital@pokrovskaya.org

**Elena V. Sivtsova**;  
e-mail: hospital@pokrovskaya.org

**Galina M. Semenova**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
e-mail: hospital@pokrovskaya.org

**Olga B. Zaytseva**;  
e-mail: hospital@pokrovskaya.org