

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract112301>

Оригинальное исследование

Кардиопульмональный тест - как компонент в диагностическом алгоритме определения сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий

А.С. Зотов¹, Е.С. Горбачева¹, И.А. Мандель^{1,2}, Э.Р. Сахаров¹, О.О. Шелест¹,
А.В. Троицкий¹, Р.И. Хабазов¹

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Обоснование. На долю пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и сохранной фракцией выброса приходится более половины всех госпитализаций по поводу сердечной недостаточности как таковой. С другой стороны, фибрилляцию предсердий (ФП) и сердечную недостаточность достаточно часто диагностируют совместно и одно заболевание влияет на развитие другого. Своевременная и точная диагностика СН с сохранной фракцией выброса является основой эффективного лечения этой категории пациентов. В 2019 году был предложен алгоритм HFA-PEFF по диагностике СН с сохранной фракцией выброса (в том числе и у пациентов с ФП). Однако алгоритм подразумевает, в том числе и катетеризацию сердца у пациентов промежуточного риска, что сопряжено с определенными трудностями и не может использоваться в рутинной практике. В качестве альтернативы катетеризации сердца при диагностике СН с сохранной фракцией выброса, нами был предложен неинвазивный метод диагностики – кардиопульмональный тест (КПТ). Однако ценность методики КПТ окончательно не изучена, тем более у пациентов с сочетанием СН и ФП.

Цель исследования: оценить роль кардиопульмонального тестирования в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Материал и методы: в наше исследование было включено 138 пациентов с фибрилляцией предсердий. Используя алгоритм HFA-PEFF (алгоритм диагностики сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка) все пациенты изначально были разделены на 3 группы: низкая вероятность сердечной недостаточности - 23 пациента, умеренная - 96

и высокая вероятность – 19 пациентов. Проведение стресс-теста позволило прецизионно оценить пациентов с промежуточным риском и окончательно сформировать группы: 1 группа без сердечной недостаточности - 85 пациентов (61,6%); 2 группа пациенты с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса - 53 пациента (38,4%). Следующим диагностическим этапом было проведение кардиопульмонального тестирования.

Результаты: при проведении КПТ максимальный порог анаэробной нагрузки составил 6,8 и 4,85 METS для первой и второй группы соответственно ($p < 0,001$), что отражает более низкую толерантность к физической нагрузке во второй группе больных. Дисперсионный анализ (ANOVA) продемонстрировал статистически значимое повышение уровня pro-BNP при снижении пикового значения VO_2 ($p < 0,001$). Также дисперсионный анализ продемонстрировал значимое статистическое различие в отношении систолического давления в легочной артерии в подгруппах с выраженным, умеренно сниженным потреблением кислорода и в группе с нормальным пиковым VO_2 ($p = 0,01$). Проведенный ROC-анализ определил значение пикового VO_2 равное 20 мл/кг/мин, выше которого вероятность постановки диагноза сердечной недостаточности с использованием алгоритма HFA-PEFF будет маловероятной (AUC 0,73; доверительный интервал 0,65-0,82; $p = 0,043$; чувствительность 85%; специфичность 51%).

Заключение: Снижение показателей VO_2 и/или повышение VE/VCO_2 явилось критерием диагностики сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса. Кардиопульмональный тест является надежным инструментальным неинвазивным методом при диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; хроническая сердечная недостаточность; кардиопульмональный тест; эргоспирометрия.

Для цитирования: Зотов А.С., Горбачева Е.С., Мандель И.А., Сахаров Э.Р., Шелест О.О., Троицкий А.В., Хабазов Р.И. Кардиопульмональный тест - как компонент в диагностическом алгоритме определения сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Клиническая практика. 2023;14(2):In PRESS. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract112301>

Поступила 02.11.2022 Принята 01.12.2022 Опубликовано 06.02.2023

Cardiopulmonary test as a component in the diagnostic algorithm for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with atrial fibrillation

A.S. Zotov¹, E.S. Gorbacheva¹, I.A. Mandel^{1,2}, E.R. Sakharov¹, O.O. Shelest¹, A.V. Troitsky¹, R.I. Khabazov¹

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Background: Patients with heart failure (HF) with preserved ejection fraction account for more than half of all hospitalizations because of heart failure. On the other hand, atrial fibrillation (AF) and heart failure are quite often diagnosed together and one disease influences the development of the other. Timely and accurate diagnosis of HF with preserved ejection fraction is the basis for effective treatment of this category of patients. In 2019, the HFA-PEFF algorithm of diagnosis HF with preserved ejection fraction (including patients with AF) was proposed. However, the algorithm implies cardiac catheterization in patients at intermediate risk, which involves certain difficulties and cannot be used in routine practice. As an alternative to cardiac catheterization in the diagnosis of HF with preserved ejection fraction, we proposed a noninvasive diagnostic method - cardiopulmonary test (CPT). However, the value of CPT technique has not been conclusively studied, especially in patients with a combination of CH and AF.

Objective: to evaluate the role of cardiopulmonary test in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in patients with atrial fibrillation.

Material and Methods: 138 patients with atrial fibrillation were included in our study. Using HFA-PEFF algorithm (algorithm for diagnosis of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction) all patients were initially divided into 3 groups: low probability of heart failure - 23 patients, intermediate probability - 96 and high probability - 19 patients. The stress-test allowed to precisely assess of patients at intermediate risk and finally form the groups: Group 1 without heart failure, 85 patients (61.6%); Group 2 patients with heart failure and preserved ejection fraction, 53 patients (38.4%). The next diagnostic stage was cardiopulmonary test.

Results: during CPT, the maximum anaerobic exercise threshold was 6.8 and 4.85 METS for the first and second groups, respectively ($p < 0.001$), reflecting lower exercise tolerance in the second group of patients. Analysis of variance (ANOVA) demonstrated a statistically significant increase in pro-BNP levels with a decrease in peak VO_2 ($p < 0.001$). Also, analysis of variance demonstrated a significant statistical difference with respect to systolic pulmonary artery pressure in the subgroups with severely, moderately reduced oxygen consumption and in the group with normal peak VO_2 ($p = 0.01$). ROC analysis determined a peak VO_2 of 20 ml/kg/min, above which the HFA-PEFF algorithm was unlikely to detect heart failure (AUC 0.73; confidence interval 0.65-0.82; $p = 0.043$; sensitivity 85%; specificity 51%).

Conclusion: Cardiopulmonary test is a reliable instrumental noninvasive method of investigation in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction.

Keywords: atrial fibrillation; chronic heart failure; cardiopulmonary test; ergospirometry

For citation: Zotov AS, Gorbacheva ES, Mandel IA, Sakharov ER, Shelest OO, Troitsky AV, Khabazov RI. Cardiopulmonary test as a component in the diagnostic algorithm for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with atrial fibrillation. Correlation of Zinc Level in Spermoplasm with Fertility Characteristics of Human Ejaculate. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(2):In PRESS. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract112301>

Submitted 02.11.2022

Revised 01.12.2022

Published 06.02.2023

ОБОСНОВАНИЕ

На долю пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и сохранной фракцией выброса приходится более половины всех госпитализаций по поводу сердечной недостаточности как таковой [0]. С другой стороны, фибрилляцию предсердий (ФП) и сердечную недостаточность достаточно часто диагностируют совместно и одно заболевание влияет на развитие другого [2, 3, 4].

Своевременная и точная диагностика СН с сохранной фракцией выброса является основой эффективного лечения этой категории пациентов. В 2019 году Европейским обществом специалистов по сердечной недостаточности был предложен алгоритм по диагностике СН с сохранной фракцией выброса (в том числе и у пациентов с ФП) [5].

Применение этого «нового» алгоритма диагностики, взамен алгоритма H2FPEF [6], позволяет достаточно корректно поставить диагноз СН с сохранной фракцией выброса. Однако алгоритм подразумевает, в том числе и катетеризацию сердца у пациентов промежуточного риска, что сопряжено с определенными трудностями и не может использоваться в рутинной практике. В качестве альтернативы катетеризации сердца при диагностике СН с сохранной фракцией выброса, нами был предложен неинвазивный метод диагностики – кардиопульмональный тест (эргоспирометрия).

Кардиопульмональный тест (КПТ) или эргоспирометрия позволяет оценить реакцию и взаимодействие сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а также метаболического ответа организма на физическую нагрузку. По своей сути эргоспирометрия представляет нагрузочный тест, во время которого контролируются показатели газообмена: потребление кислорода, выделение углекислого газа, минутная вентиляция легких, также во время тестирования проводится мониторинг самочувствия пациента, артериального давления, ЭКГ [7]. Согласно рекомендациям Европейского общества 2019 года снижение пикового потребления кислорода (VO_2) менее 20 мл/кг/мин и/или повышение показателя минутной вентиляции к объему выделенного CO_2 (VE/VCO_2) более 30 являются предикторами высокого риска и позволяют подтвердить наличие СН [5]. Однако ценность методики КПТ окончательно не изучена [5, 8], тем более у пациентов с сочетанием СН и ФП. В нашей работе мы постарались оценить кардиопульмональный тест, как компонент в диагностическом алгоритме определения сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса у пациентов с фибрилляцией предсердий и его прогностическую роль в кардиохирургической практике.

Цель исследования. Оценить роль кардиопульмонального тестирования в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи было проанализировано 138 пациентов с ФП, находившихся на лечении в ФНКЦ ФМБА в 2021 году.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Необходимо отметить, что большая часть пациентов находились на лечении не первый раз, имели оперативное вмешательство в анамнезе, выполненное в нашей клинике, и проходили неоднократное послеоперационное обследование и мониторинг состояния здоровья. Все пациенты имели установленный диагноз ФП и нормальную фракцию выброса левого желудочка. Используя алгоритм HFA-PEFF все пациенты изначально были разделены на 3 группы: низкая вероятность СН - 23 пациента, умеренная - 96 и высокая вероятность СН - 19 пациентов. Проведение дополнительного нагрузочного теста позволило нам прецизионно оценить пациентов с промежуточным риском (от 2 до 4 баллов) и окончательно сформировать группы: 1 группа без сердечной недостаточности - 85 пациентов (61,6%); 2 группа пациенты с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса - 53 пациента (38,4%) (рис. 1).



Рисунок 1. Алгоритм диагностики сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса у пациентов с фибрилляцией предсердий

Figure 1: Diagnostic algorithm of heart failure with preserved ejection fraction in patients with atrial fibrillation

Примечание: СН – сердечная недостаточность.

Note: СН - heart failure.

Демографическая характеристика представлена в табл. 1. Пациенты с диагностированной сердечной недостаточностью были старше в сравнении с пациентами 1 группы, что вполне объяснимо. По остальным

демографическим признакам группы были сопоставимы между собой. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов.

Table 1. Demographic characteristics of patients.

| | 1 группа (85 пациентов) | 2 группа (53 пациента) | p-value |
|--|----------------------------|---------------------------|---------|
| Возраст, лет | 59 (55; 65) | 65 (62; 69,3) | p<0,01 |
| Пол, м/ж* | 67 (78,8%) 18 (21,2%) | 37 (69,8%)/ 16 (30,2%) | p>0,05 |
| Индекс масс тела, кг/м ² | 30 (27,5; 33) | 29 (28; 32) | p>0,05 |
| Площадь поверхности тела, м ² | 2,08 (1,93; 2,23) | 2,04 (1,86; 2,18) | p>0,05 |

Примечание: количественные данные представлены в виде Me (Q₁; Q₃), где Me - медиана, Q₁ и Q₃ - нижний и верхний квартили соответственно; * данные представлены в виде абсолютных значений (проценты).

Note: Quantitative data are presented as Me (Q₁; Q₃), where Me is median, Q₁ and Q₃ are lower and upper quartiles, respectively; * data are presented as absolute values (percentages).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов

Table 2. Clinical characteristics of patients

| Показатель | 1 группа (85 пациентов) | 2 группа (53 пациента) | p-value |
|---|----------------------------|---------------------------|---------|
| Анамнез аритмии, лет | 4 (2; 7,75)* | 6 (2,75; 10)* | p>0,05 |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 65 (76,5%) | 44 (83%) | p>0,05 |
| ПИКС, n (%) | 7 (8,2%) | 8 (15,1%) | p>0,05 |
| ЧКВ в анамнезе, n (%) | 7 (8,2%) | 8 (15,1%) | p>0,05 |
| ОНМК/ТИА, n (%) | 6 (7%) | 10 (18,7%) | p>0,05 |
| Тромбоэмболические осложнения в анамнезе, n (%) | 0 | 1 (1,9%) | p>0,05 |
| ХОБЛ, n (%) | 2 (2,3%) | 4 (7,5%) | p>0,05 |
| Атеросклероз БЦА, n (%) | 13 (15,3%) | 9 (17%) | p>0,05 |
| Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%) | 3 (3,5%) | 6 (11,3%) | p>0,05 |
| Сахарный диабет, n (%) | 10 (11,8%) | 10 (18,7%) | p>0,05 |
| Патология почек, n (%) | 27 (31,8%) | 14 (26,4%) | p>0,05 |
| Катетерная абляция в анамнезе, n (%) | 36 (42,3%) | 8 (15,1%) | p<0,05 |
| Форма фибрилляции предсердий, n (%) | | | |
| пароксизмальная | 78 (92,8%) | 36 (67,9%) | p<0,05 |
| персистирующая | 7 (8,2%) | 5 (9,4%) | p>0,05 |
| длительно персистирующая | --- | 12 (22,6%) | p<0,05 |
| Индекс по EHRA, n (%) | | | |
| I | 49 (57,6%) | 20 (37,7%) | p<0,05 |
| II | 27 (31,8%) | 26 (49,1%) | p<0,05 |
| III | 9 (10,6%) | 7 (13,2%) | p>0,05 |
| IV | --- | --- | |
| Функциональный класс по NYHA, n (%) | | | |

| | | | |
|----------|------------|------------|--------|
| NYHA 0 | 22 (25,9%) | 5 (9,4%) | p<0,05 |
| NYHA I | 23 (27%) | 15 (28,3%) | p>0,05 |
| NYHA II | 39 (45,9%) | 32 (60,4%) | p>0,05 |
| NYHA III | 1 (1,2%) | 1 (1,9%) | p>0,05 |

Примечание: данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), значение p рассчитано методом Манна-Уитни или X^2 и точного критерия Фишера в зависимости от типа данных; * количественные данные представлены в виде Me (Q₁; Q₃), где Me - медиана, Q₁ и Q₃ - нижний и верхний квартили соответственно; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА - транзиторная ишемическая атака; БЦА – брахиоцефальные артерии; EHRA - шкала оценки симптомов, обусловленных фибрилляцией предсердий (European Heart Rhythm Association); NYHA - Нью-Йоркская классификация функционального класса сердечной недостаточности.

Note: data are presented as absolute values (percentages), p value was calculated by Mann-Whitney or X^2 method and Fisher exact test depending on data type; * quantitative data are presented as Me (Q₁; Q₃), where Me - median, Q₁ and Q₃ - lower and upper quartiles, respectively; ПИКС - postinfarction cardiosclerosis; ЧКВ - percutaneous coronary intervention; ОНМК - acute cerebrovascular accident; ТИА - transient ischemic attack; БЦА - brachiocephalic arteries; EHRA - European Heart Rhythm Association atrial fibrillation symptom rating scale; NYHA - New York classification of functional class of heart failure.

Как уже было сказано, все пациенты имели установленный диагноз фибрилляции предсердий. При поступлении в стационар всем пациентам проводили лабораторные и инструментальные исследования: общий и биохимический анализ крови, pro-BNP, рентген органов грудной клетки, ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию (таблица 3), кардиопульмональное тестирование. По показаниям, также выполнялась ЧПЭхоКГ, коронарография и другие методы исследования.

Таблица 3. Данные инструментальных и лабораторных методов исследования.

Table 3. Data of instrumental and laboratory examination methods.

| Параметры ЭхоКГ и pro-BNP | 1 группа (85 пациентов) | 2 группа (53 пациента) | p-value |
|--|----------------------------|---------------------------|---------|
| ФВ ЛЖ, % | 60 (56,5; 63) | 60 (57; 63) | p>0,05 |
| Индексированный объем ЛП, мл/м ² | 31 (26; 34) | 40 (34,8; 46,6) | p<0,001 |
| КДО ЛЖ, мл | 104 (90; 121) | 100,5 (85,8; 121,8) | p>0,05 |
| КСО ЛЖ, мл | 37 (32; 45) | 36,5 (31,8; 49,5) | p>0,05 |
| КДР ЛЖ, см | 5 (4,7; 5,3) | 5 (4,6; 5,23) | p>0,05 |
| КСР ЛЖ, см | 3,2 (2,8; 3,45) | 3,4 (2,9; 3,6) | p>0,05 |
| Индекс ММЛЖ, г/м ² | 79 (66,5; 92,5) | 80 (66; 90) | p>0,05 |
| Давление в ЛА, мм рт.ст. | 25 (20; 29,5) | 34 (26,8; 43,3) | p<0,001 |
| E/e', см/сек | 9,5 (8; 11,9) | 10 (8,5; 14) | p>0,05 |
| Индексированный объем ПП, мл/м ² | 22 (19; 26) | 29,5 (23; 36,6) | p<0,001 |
| TAPSE, см | 2 (1,8; 2,1) | 1,78 (1,6; 2) | p=0,027 |
| pro-BNP, пг/мл | 102,6 (68,12; 208,6) | 483 (264,8; 794,1) | p<0,001 |

Примечание: количественные данные представлены в виде Me (Q₁; Q₃), где Me - медиана, Q₁ и Q₃ - нижний и верхний квартили соответственно; значение p между группами рассчитано методом Манна-Уитни; ЭхоКГ – эхокардиография; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; КДО - конечный диастолический объем; КСО - конечный систолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ЛА – легочные артерии; E/e' - отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и раннего диастолического движения митрального кольца; ПП – правое предсердие; TAPSE - амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion); pro-BNP - мозговой натрийуретический пептид (Brain natriuretic peptide).

Note: quantitative data are presented as Me (Q₁; Q₃), where Me is the median, Q₁ and Q₃ are the lower and upper quartiles, respectively; p-value between groups calculated by the Mann-Whitney method; ЭхоКГ - echocardiography; ФВ - ejection fraction; ЛЖ - left ventricle; ЛП - left atrium; КДО - end diastolic volume; КСО - end systolic volume; КДР - end diastolic size; КСР - end systolic size; ММЛЖ – mass of the myocardium of the left ventricle; ЛА - pulmonary arteries; E/e' - ratio of peak velocities of early transmitral blood flow and early diastolic movement of the mitral ring; ПП - right atrium; TAPSE - tricuspid annular plane systolic excursion; pro-BNP - brain natriuretic peptide.

Следующим диагностическим этапом было выполнение нагрузочного кардиопульмонального тестирования, в ходе которого проводился тредмил с изменением скорости бега и наклона дорожки по протоколу Bruce (см. таблицу 4) [9].

Таблица 4. Протокол Bruce, при проведении кардиопульмонального теста

Table 4. Bruce protocol for cardiopulmonary testing

| Степень, № | Скорость, км/ч | Угол подъема, % | Длительность, мин |
|------------|----------------|-----------------|-------------------|
| 1 | 2,7 | 10 | 3 |
| 2 | 4,0 | 12 | 3 |
| 3 | 5,5 | 14 | 3 |
| 4 | 6,8 | 16 | 3 |
| 5 | 8,0 | 18 | 3 |
| 6 | 8,9 | 20 | 3 |
| 7 | 9,7 | 22 | 3 |

Критериями для прекращения нагрузочного тестирования служили приступ стенокардии или неясные боли в грудной клетке, ишемия или аритмия на ЭКГ, повышение систолического артериального давления (АД) > 250 мм рт. ст. или диастолического АД > 120 мм рт. ст., снижение АД > 20 мм рт.ст. от наибольшего значения в процессе выполнения тестирования, десатурация O₂ <80%, слабость, головокружение, нарушение сознания или признаки дыхательной недостаточности [11, 11].

Статистический анализ

Анализ данных выполнен при помощи программного пакета SPSS

28.0.0.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, США). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (25%; 75%), категориальные – в виде абсолютного количества (n) и доли (%). Проведен дисперсионный анализ (ANOVA). Для изучения различий количественных признаков применен критерий Манна-Уитни (для сравнения двух независимых групп) и критерий Краскела-Уоллиса (для трех независимых групп); для категориальных признаков – критерий χ^2 с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера. Дискриминационная способность и достоверность прогностических возможностей пикового потребления кислорода в определении сердечной недостаточности, а также чувствительность и специфичность фактора оценены с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic). При проверке статистических гипотез наличие статистической значимости устанавливали при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (выписки из протоколов №9, 2021 г., и №8, 2022 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты кардиопульмонального теста представлены в табл. 5.

Таблица 5. Результаты кардиопульмонального теста в исследуемых группах

Table 5. Results of the cardiopulmonary test in the studied groups

| Показатели КПП | 1 группа (85 пациентов) | 2 группа (53 пациента) | p-value |
|---|----------------------------|---------------------------|---------|
| VO ₂ пик, мл/кг/мин | 24,79 (21,72; 29,32)* | 16,86 (14,81; 19,83)* | p<0,001 |
| VE/VCO ₂ | 30,4 (27,9; 33)* | 35,5 (31,1; 39,6)* | p<0,001 |
| ПАНО максимальный предел анаэробной нагрузки, METS | 6,8 (6,2; 7,95)* | 4,85 (4,18; 5,6)* | p<0,001 |
| Изменение обоих показателей у одного пациента (VO ₂ ; VE/VCO ₂), n (%) | 5 (5,9%) | 37 (69,8%) | p<0,001 |

Примечание: данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), значение p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или χ^2 и точного критерия Фишера в зависимости от типа данных; * количественные данные представлены в виде Me (Q₁; Q₃), где Me - медиана, Q₁ и Q₃ - нижний и верхний квартили соответственно; VO₂ - потребление кислорода; VE/VCO₂ – вентиляторный эквивалент по углекислому газу; ПАНО – максимальный порог анаэробного обмена.

Note: data are presented as absolute values (percentage), p-value between groups calculated by Mann-Whitney method or χ^2 and Fisher's exact test depending on the type of data; * quantitative data are presented as Me (Q₁; Q₃), where Me is the median, Q₁ and Q₃ are the lower and upper quartiles, respectively; VO₂ - oxygen consumption; VE/VCO₂ – minute ventilation/carbon dioxide production; ПАНО - the maximum threshold for anaerobic metabolism.

Анализируя клинические данные, мы видим, что больные, распределенные во вторую группу (с сердечной недостаточностью), были,

как правило, старше, в этой группе было больше пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий, больные имели более длительный анамнез ФП и чаще предъявляли жалобы на одышку при минимальной и средней интенсивности физической нагрузке - 43,5% и 79,2% для первой и второй группы соответственно ($p < 0,05$).

При оценке лабораторных и инструментальных исследований обнаружено, что во второй группе большая часть больных имела атриомегалию различной степени выраженности, легочную гипертензию. Снижение TAPSE (систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана, косвенно являющийся показателем сократимости правого желудочка) ниже 1,7 - диагностировано у 10 (11,8%) и 13 (24,5%) пациентов в первой и второй группе соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, во второй группе достоверно выше был уровень pro-BNP - медиана 483 пг/мл, для первой группы – 102,6 пг/мл.

Данные КПТ продемонстрировали статистическое различие между группами по каждому показателю. Достаточно важным является и тот факт, что максимальный порог анаэробной нагрузки (ПАНО) достигался во второй группе при более низкой нагрузке: 6,8 и 4,85 METS для первой и второй группы соответственно ($p < 0,001$), что отражает более низкую толерантность к физической нагрузке.

Также нами были проведено несколько расчетов в общей выборке пациентов. С помощью дисперсионного анализа (ANOVA) мы разделили всех пациентов в общей выборке на 3 подгруппы в зависимости от значения пикового потребления кислорода: в 1 группу вошли пациенты со значением пикового VO2 менее 17 мл/кг/мин; во вторую от 17 до 20 мл/кг/мин; в третью больные у которых значение VO2 пик было более 20 мл/кг/мин (нормальное значение) (таблица 6). Подобное деление на ранги мы приняли, анализируя работы наших зарубежных коллег [8], но с учетом наличия у всех пациентов фибрилляции предсердий.

Таблица 6. Дисперсионный анализ - проверка значимости различий между VO2 пик и pro-BNP

Table 6. Analysis of variance - testing of significance differences between VO2 peak and pro-BNP

| VO2 пик, мл/кг/мин | Число пац-ов | pro-BNP, пг/мл | Процентили | | |
|-----------------------|-----------------|-------------------|------------|----------------|---------|
| | | | 25 | 50-я (медиана) | 75-я |
| 1 подгруппа (<17) | 27 | pro-BNP | 271,80 | 488,30* | 1368,75 |
| 2 подгруппа (17-20) | 21 | pro-BNP | 102,06 | 231,45 | 459,60 |
| 3 подгруппа (>20) | 90 | pro-BNP | 72,54 | 129,70 | 285,55 |

Примечание: * при снижении потребления O2 (1 подгруппе) достоверно повышен уровень proBNP по отношению к 2 и 3 подгруппам; VO2 - потребление кислорода; pro-BNP - мозговой натрийуретический пептид (Brain natriuretic peptide).

Note: * with a decrease in O₂ consumption (1 subgroup), the level of proBNP was significantly increased in relation to 2 and 3 subgroups; VO₂ - oxygen consumption; pro-BNP - brain natriuretic peptide.

Как видно на рис. 2, при снижении пикового значения VO₂ статистически значимо повышается уровень pro-BNP ($p < 0,001$). Другими словами, чем выраженнее явления сердечной недостаточности, тем сильнее метаболические нарушения в организме больного и тем сильнее снижается показатель пикового потребления кислорода. С другой стороны, мы видим, что пациенты, распределенные во вторую группу (потребление кислорода от 17 до 20 мл/кг/мин) имели умеренное повышение pro-BNP (медиана составила 231,45 пг/мл), что согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов является вполне приемлемым уровнем для пациентов с фибрилляцией предсердий и не всегда свидетельствует о наличии сердечной недостаточности [12]. Хотя в нашем случае 13 пациентов с подтвержденной сердечной недостаточностью попали в эту группу дисперсионного анализа (то есть значение VO₂ пик было от 17 до 20 мл/кг/мин).

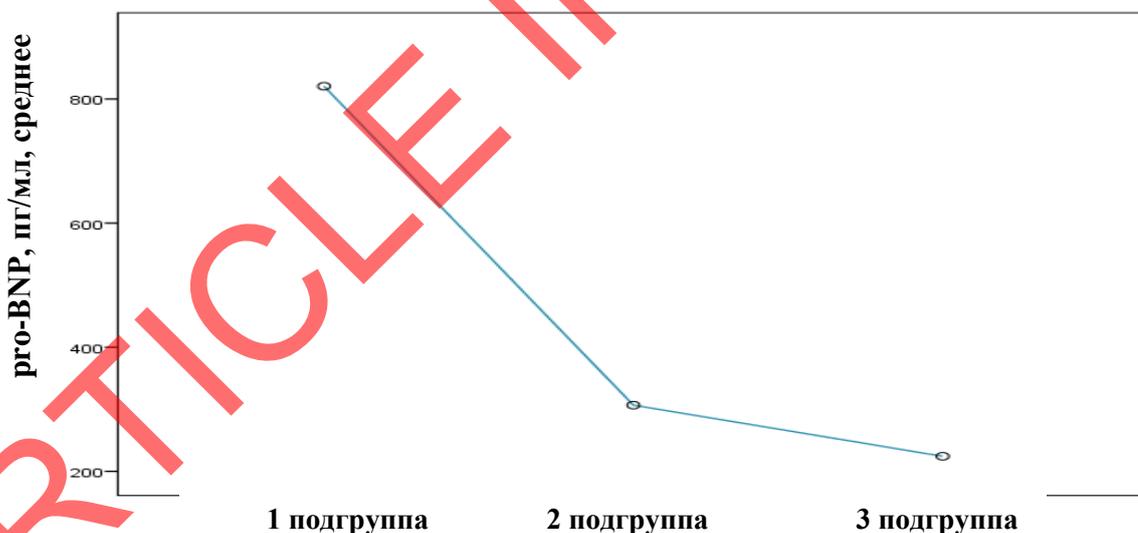


Рисунок 2. Взаимосвязь между пиковым потреблением кислорода и уровнем pro-BNP (средние значения) ($p < 0,001$).

Figure 2: Relationship between peak oxygen consumption and pro-BNP levels (mean values) ($p < 0,001$).

Примечание: pro-BNP - мозговой натрийуретический пептид (Brain natriuretic peptide); VO₂ - потребление кислорода.

Note: pro-BNP - Brain natriuretic peptide; VO₂ - oxygen consumption.

Также дисперсионный анализ продемонстрировал значимую статистическую разницу ($p = 0,01$) в отношении систолического давления в

легочной артерии в группах с выраженным и умеренно сниженным потреблением кислорода и в группе с нормальным пиковым VO₂ (таблица 7). Причем в группе со снижением пикового потребления кислорода менее 17 мл/кг/мин давление в легочной артерии было достоверно выше, как при персистирующей, так и при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий (рис. 3).

Таблица 7. Дисперсионный анализ - проверка значимости различий между VO₂ пик и давлением в легочной артерии

Table 7. Analysis of variance - testing the significance of differences between VO₂ peak and pulmonary artery pressure

| VO ₂ пик, мл/кг/мин | Число пац-ов | Давление в ЛА, мм рт.ст | Процентили | | |
|--------------------------------|--------------|-------------------------|------------|----------------|------|
| | | | 25 | 50-я (медиана) | 75-я |
| 1 подгруппа (<17) | 27 | давление в ЛА | 29,0 | 34,0* | 43,5 |
| 2 подгруппа (17-20) | 21 | давление в ЛА | 21,25 | 28,0 | 40,0 |
| 3 подгруппа (>20) | 90 | давление в ЛА | 20,0 | 25,5 | 30,0 |

Примечание: * в 1 подгруппе давление в ЛА достоверно выше по отношению к 2 и 3 подгруппам больных; VO₂ - потребление кислорода; ЛА – легочные артерии.

Note: * in the 1st subgroup the pressure in the PA was significantly higher in relation to the 2nd and 3rd subgroups of patients; VO₂ - oxygen consumption; ЛА - pulmonary arteries.



Рисунок 3. Взаимосвязь между пиковым потреблением кислорода и давлением в легочной артерии (p=0,01, критерий Шеффе).

Figure 3. Relationship between peak oxygen consumption and pulmonary artery pressure ($p=0,01$, Scheffe test).

Примечание: VO₂ - потребление кислорода; ЛА – легочные артерии.

Note: VO₂ - oxygen consumption; ЛА - pulmonary arteries.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный дисперсионный анализ продемонстрировал, что пиковое потребление кислорода снижается при повышении уровня pro-BNP и при повышении давления в системе легочной артерии. Полученные данные легко объяснимы: патогномичным признаком диастолической дисфункции является повышение давления в левом предсердии, далее при прогрессировании сердечной недостаточности (проявлением которой лабораторно является повышение уровня pro-BNP, инструментально – повышение давления в легочной артерии) снижается толерантность к физической нагрузке, и как следствие мы видим неудовлетворительные результаты кардиопульмонального тестирования. Полученные данные позволяют нам утверждать, что эргоспирометрия является надежным методом диагностики сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса и может быть рекомендована, в том числе и для пациентов с фибрилляцией предсердий.

Проведенный ROC-анализ выявил значение пикового VO₂, выше которого вероятность постановки диагноза сердечной недостаточности с использованием алгоритма HFA-PEFF будет маловероятной. Согласно нашим расчетам точкой отсечения явилось значение VO₂ пик – 20 мл/кг/мин (AUC 0,73; 95% доверительный интервал 0,65-0,82; $p=0,043$; чувствительность 85%; специфичность 51%) (рис. 4). Как уже было сказано, согласно рекомендациям Европейского общества от 2019 года именно снижение пикового потребления кислорода (VO₂) менее 20 мл/кг/мин и является точкой отсечения для подтверждения сердечной недостаточности [5].

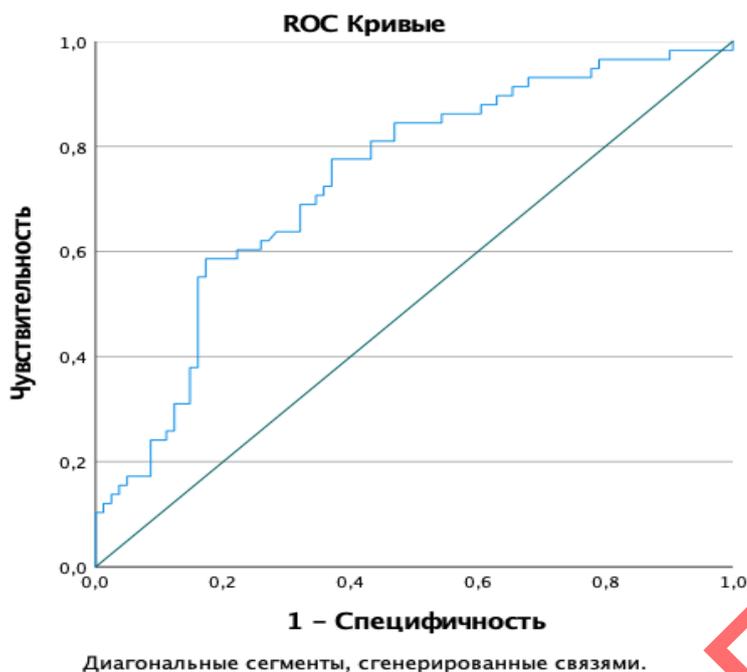


Рисунок 4. Диагностика сердечной недостаточности по уровню пикового потребления кислорода (VO₂).

Figure 4: Diagnosis of heart failure by peak oxygen consumption (VO₂).

Примечание: VO₂ - потребление кислорода.

Note: VO₂ - oxygen consumption.

Диагностика сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса достаточно трудная задача и признается этот факт даже в крупных исследованиях последних лет [13]. Обусловлено это как правило тем, что у пациентов с сохраненной ФВ и подозрением на СН такой симптом, как одышка, может быть незначимой и провоцироваться только значительной физической нагрузкой, кроме того, одышка может быть ошибочно отнесена к другим сопутствующим сердечно-сосудистым и легочным заболеваниям или может быть скрыта ожирением [13]. Вторым ключевым моментом является то, что пациенты с сердечной недостаточностью и сохраненной ФВ имеют крайне неблагоприятный прогноз [14, 15, 16].

Недавний мета-анализ показал, что смертность от всех причин была значительно выше у пациентов с ФП и сниженной фракцией выброса по сравнению с пациентами с ФП и сохраненной сократимостью миокарда, однако риск инсульта и показатели госпитализации по поводу СН были одинаковыми в обеих группах [17]. В исследовании было продемонстрировано, что ФП часто встречается у пациентов с СН и связана с более высокой смертностью, повторными госпитализациями, в том числе и по поводу прогрессирования СН [18].

Трудность диагностики СН с одной стороны и неблагоприятный прогноз течения заболевания с другой, обуславливают необходимость агрессивного, в том числе и хирургического подхода к лечению этой категории пациентов [19]. В связи с чем вопрос диагностики сердечной

недостаточности с сохранной фракцией выброса у пациентов с фибрилляцией предсердий является крайне актуальным.

О применении эргоспирометрии говорится в рекомендациях Европейского общества специалистов по сердечной недостаточности [5], как о методе позволяющем объективно оценить снижение физической работоспособности и различить сердечные и не кардиальные причины одышки, но ценность методики кардиопульмонального тестирования окончательно не изучена [5, 8], тем более у пациентов с сочетанием сердечной недостаточности и подтвержденной фибрилляцией предсердий.

В нашей работе кардиопульмональный тест продемонстрировал способность диагностировать сердечную недостаточность с сохранной фракцией выброса у пациентов с фибрилляцией предсердий. Дисперсионный анализ показал, что значимое снижение пикового VO_2 развивается при увеличении уровня pro-BNP и повышении давления в легочной артерии, то есть по мере прогрессирования явлений сердечной недостаточности значения пикового потребления кислорода прогрессивно снижаются.

Проведенный ROC-анализ выявил значения VO_2 пик, выше которого наличие СН у пациента маловероятно. В нашем исследовании это значение равно 20 мл/кг/мин (AUC 0,73; доверительный интервал 0,65-0,82; $p=0,043$; чувствительность 85%; специфичность 51%), подобные данные были получены нашими зарубежными коллегами [5, 8].

Учитывая вышесказанное, мы считаем, что кардиопульмональный тест является надежным методом диагностики СН с сохранной фракцией выброса. Мы продемонстрировали эффективность метода у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий, что было сделано впервые. Кроме того, метод может быть применен у пациентов промежуточного риска при использовании нового алгоритма диагностики СН - HFA-PEFF. Согласно действующим рекомендациям пациентам промежуточного риска показано, в том числе, и проведение зондирования сердца, что не совсем удобно в рутинной клинической практике. Проведение кардиопульмонального тестирования в этой когорте пациентов позволит определить наличие СН или снять диагноз.

По нашему мнению, эргоспирометрия может также пригодиться в кардиохирургической практике. Выявление у пациента с фибрилляцией предсердий и СН снижения значения VO_2 пик менее 20 мл/кг/мин позволит кардиохирургам и аритмологам отнести пациента к группе высокого риска и вести разговор об агрессивном хирургическом подходе.

Таким образом, мы предлагаем модифицировать алгоритм HFA-PEFF для диагностики сердечной недостаточности у пациентов с ФП и при наличии промежуточного риска направлять пациента на кардиопульмональное тестирование (рис. 5).

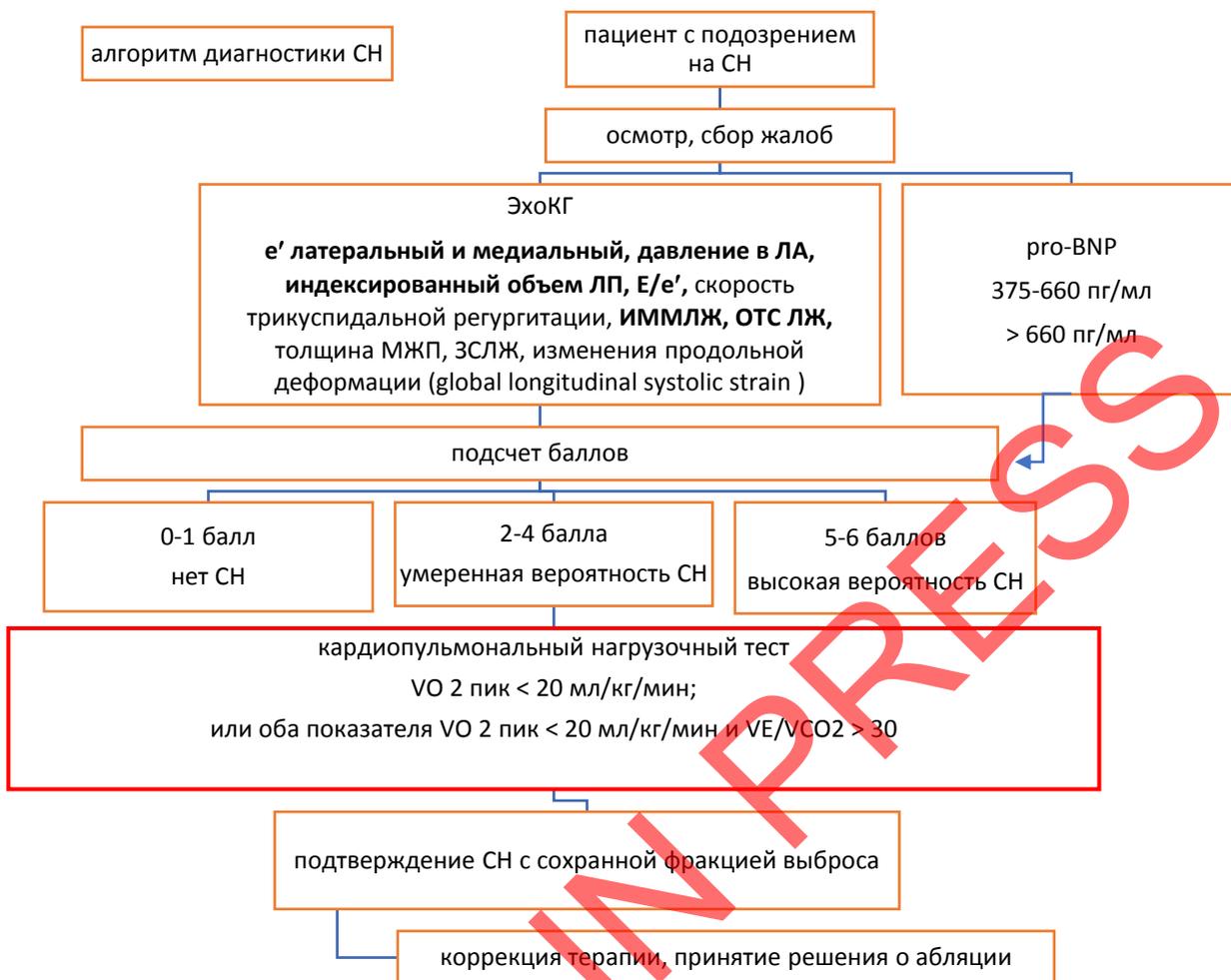


Рисунок 5. Применение кардиопульмонального тестирования для подтверждения СН у пациентов с ФП

Figure 5. Use of cardiopulmonary testing to confirm HF in patients with AF

Примечание: СН – сердечная недостаточность; ЭхоКГ – эхокардиография; e' – ранняя диастолическая скорость движения митрального кольца; E/e' – отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и раннего диастолического движения митрального кольца; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенок; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; pro-BNP – мозговой натрийуретический пептид (Brain natriuretic peptide); VO_2 – потребление кислорода; VE/VCO_2 – вентиляторный эквивалент по углекислому газу.

Note: CH - heart failure; ЭхоКГ - echocardiography; e' - early diastolic speed of the mitral ring; E/e' - ratio of peak velocities of early transmitral blood flow and early diastolic movement of the mitral ring; ИММЛЖ - left ventricular myocardial mass index; ОТС - is the relative wall thickness; ЛЖ - left ventricle; МЖП - interventricular septum; ЗСЛЖ - posterior wall of the left ventricle; pro-BNP - brain natriuretic peptide; VO_2 - oxygen consumption; VE/VCO_2 - minute ventilation/carbon dioxide production.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что эргоспирометрия - может являться надежной альтернативой инвазивному тестированию и тесту

6 минутной ходьбы, предоставляя гораздо больше информации для клинициста. По нашему мнению, кардиопульмональный тест является надежным подспорьем в диагностике СН у пациентов с сохранной фракцией выброса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *A.C. Zotov* — обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; *E.C. Gorbacheva* — проведение кардиопульмонального тестирования, написание текста статьи; *I.A. Mandel* — методологическое обеспечение, статистическая обработка; *Э.Р. Сахаров* — поисково-аналитическая работа; *О.О. Шелест* — поисково-аналитическая работа; *А.В. Троицкий* — обсуждение результатов исследования, общее руководство; *Р.И. Хабазов* — обсуждение результатов исследования, общее руководство; Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. *A.S. Zotov* — processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article; *E.S. Gorbacheva* - performing cardiopulmonary testing, writing the text of the article; *Mandel I.A.* — methodological support, statistical processing; *E.R. Sakharov* — search and analytical work; *O.O. Shelest* — search and analytical work; *A.V. Troitsky* — discussion of the results of the study, general management; *R.I. Khabazov* — discussion of the results of the study, general management; The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи финансируются из бюджета Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России.

Funding source. The study was funded by Federal Scientific and Clinical Centre of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. van Riet E.E., Hoes A.W., Wagenaar K.P. et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review //European journal of heart failure. – 2016. – Т. 18. – №. 3. – С. 242-252.
2. Kotecha D., Chudasama R., Lane D.A. et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes //International journal of cardiology. – 2016. – Т. 203. – С. 660-666.
3. Hindricks G., Potpara T., Dagres, N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration

- with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC //European heart journal. – 2021. – Т. 42. – №. 5. – С. 373-498.
4. Gorenek B., Halvorsen S., Kudaiberdieva G. et al. Atrial fibrillation in acute heart failure: a position statement from the Acute Cardiovascular Care Association and European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology //European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. – 2020. – Т. 9. – №. 4. – С. 348-357.
 5. Pieske B., Tschöpe C., De Boer R.A. et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) //European heart journal. – 2019. – Т. 40. – №. 40. – С. 3297-3317.
 6. Paulus W.J. H2FPEF score: at last, a properly validated diagnostic algorithm for heart failure with preserved ejection fraction //Circulation. – 2018. – Т. 138. – №. 9. – С. 871-873.
 7. Постникова Л. Б. Гудим А.Л., Костров В.А. и др. Диагностические возможности кардиопульмонального нагрузочного тестирования у пациентов с саркоидозом //Пульмонология. – 2019. – Т. 28. – №. 6. – С. 736-745.
 8. Reddy Y.N., Olson T.P., Obokata M. et al. Hemodynamic correlates and diagnostic role of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction //JACC: Heart Failure. – 2018. – Т. 6. – №. 8. – С. 665-675.
 9. Кропотов С.П., Кабанов М.В., Мордовин И.С. и др. Нагрузочные протоколы при тестировании физической работоспособности методом спирозрметрии. Биотехносфера. 2014; 3132 (1-2): 12–17
 10. Ross R.M. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing //American journal of respiratory and critical care medicine. – 2003. – Т. 167. – №. 10. – С. 1451; author reply 1451-1451; author reply 1451.
 11. Rassouli F., Thurnheer R. Spiroergometrie – indikation, durchführung und interpretation //Swiss Medical Forum. – EMH Media, 2015. – Т. 15. – №. 1415. – С. 315-321.
 12. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC //European Heart Journal. – 2021.
 13. Ibrahim N.E., Burnett Jr J.C., Butler J. et al. Natriuretic peptides as inclusion criteria in clinical trials: a JACC: heart failure position paper //Heart Failure. – 2020. – Т. 8. – №. 5. – С. 347-358.

14. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. American Heart Association. – 2014.
15. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Т. 355. – №. 3. – С. 251-259.
16. Mountantonakis S.E., Grau-Sepulveda M.V., Bhatt D.L. et al. Presence of atrial fibrillation is independently associated with adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure: an analysis of Get With the Guidelines–Heart Failure // *Circulation: Heart Failure*. – 2012. – Т. 5. – №. 2. – С. 191-201.
17. Kotecha D., Chudasama R., Lane D.A. et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes // *International journal of cardiology*. – 2016. – Т. 203. – С. 660-666.
18. Khazanie P., Liang, L., Qualls L.G. et al. Outcomes of medicare beneficiaries with heart failure and atrial fibrillation // *JACC: Heart Failure*. – 2014. – Т. 2. – №. 1. – С. 41-48.
19. Kelly J.P., DeVore A.D., Wu J. et al. Rhythm control versus rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction: insights from get with the guidelines - heart failure // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Т. 8. – №. 24. – С. e011560.

| ОБ АВТОРАХ | AUTHORS' INFO |
|--|--|
| Автор, ответственный за переписку: | The author responsible for the correspondence: |
| Зотов Александр Сергеевич , к.м.н.; адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; e-mail: zotov.alex.az@gmail.com ; eLibrary SPIN: 9315-6570; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0494-0211 | Aleksandr S. Zotov , MD, PhD; address: 28, Orekhovy blvd, Moscow, 115682, Russia; e-mail: zotov.alex.az@gmail.com ; eLibrary SPIN: 9315-6570; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0494-0211 |
| Соавторы: | Co-authors: |
| Горбачева Елена Сергеевна , врач функциональной диагностики e-mail: dr.osmanov@bk.ru ; eLibrary SPIN: 9214-2606; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8114-529X | Elena S. Gorbacheva , MD; e-mail: leave9@bk.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9266-356X |

| | |
|---|--|
| <p>Мандель Ирина Аркадьевна, к.м.н.; e-mail: irina.a.mandel@gmail.com; eLibrary SPIN: 7778-2184; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9437-6591</p> | <p>Irina A. Mandel', MD, PhD; e-mail: irina.a.mandel@gmail.com; eLibrary SPIN: 7778-2184; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9437-6591</p> |
| <p>Сахаров Эмиль Романович, врач-сердечно-сосудистый хирург; e-mail: sakharoom@gmail.com; eLibrary SPIN: 6744-9462; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1057-2777</p> | <p>Emil R. Sakharov, MD; e-mail: sakharoom@gmail.com; eLibrary SPIN: 6744-9462; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1057-2777</p> |
| <p>Шелест Олег Олегович, врач-сердечно-сосудистый хирург; e-mail: toshelest@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0087-9049</p> | <p>Oleg O. Shelest, MD; e-mail: toshelest@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0087-9049</p> |
| <p>Троицкий Александр Витальевич, д.м.н.; e-mail: dr.troitskiy@gmail.com; eLibrary SPIN: 2670-6662; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2143-8696</p> | <p>Aleksandr V. Troitskiy, MD, PhD; e-mail: dr.troitskiy@gmail.com; eLibrary SPIN: 2670-6662; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2143-8696</p> |
| <p>Хабазов Роберт Иосифович, д.м.н.; e-mail: khabazov119@gmail.com; eLibrary SPIN: 8264-7791; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6801-6568</p> | <p>Robert I. Khabazov, MD, PhD; e-mail: khabazov119@gmail.com; eLibrary SPIN: 8264-7791; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6801-6568</p> |