



# Снижение глобальной тканевой деформации левого желудочка как причина сердечной недостаточности и ухудшения качества жизни больных с синдромом такоцубо в отдалённом периоде заболевания: проспективное когортное исследование

Д.С. Евдокимов<sup>✉</sup>, С.А. Болдуева, В.С. Феоктистова

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Цель.** Оценить выраженность хронической сердечной недостаточности (ХСН), фракцию выброса (ФВ) и глобальную сократимость левого желудочка (ЛЖ) при помощи методики speckle tracking (STE) у пациентов с синдромом такоцубо (СТ) в раннем и отдалённом периоде заболевания и сопоставить эти данные с оценкой качества жизни (КЖ) больных.

**Материал и методы.** В проспективное когортное исследование включены 60 пациентов с СТ, средний возраст 65,5±13,4 года. Выраженность симптомов ХСН оценивали по шкале оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС). Для изучения КЖ использовали Миннесотский опросник (MLHFQ) и опросник HeartQoL. Данные эхокардиографии (ЭхоКГ) регистрировали в острый период заболевания и при выписке из стационара; в отдалённом периоде заболевания выполняли ЭхоКГ с методикой STE. Через 1 год проводили исследование эндотелиальной функции на аппарате «EndoPAT 2000» с определением индекса реактивной гиперемии (RHI).

**Результаты.** По шкале ШОКС у всех пациентов с СТ в отдалённом периоде заболевания выраженность симптомов ХСН соответствовала 1–2 функциональному классу (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) при том, что исходно, до развития СТ, только у 15 человек имелись признаки ХСН на уровне 1–2 ФК. По данным ЭхоКГ, ФВ ЛЖ у больных с СТ при поступлении составила 44,5±9,7%, при выписке – 60,2±7,6%, через 1 год – 61,6±9,2%, через 2 года – 60,0±9,0%. Средние значения показателей глобальной продольной и глобальной циркулярной деформации ЛЖ у пациентов с СТ через 1 год от момента возникновения заболевания находились на уровне 14,0±3,1 и 15,0±4,1% соответственно, а спустя 2 года составляли 12,3±1,9 и 13,1±1,9% соответственно. При сравнении данных опросников MLHFQ и HeartQoL установлено, что КЖ в отдалённом периоде СТ было статистически значимо ниже, чем исходное, до развития заболевания. Средние значения RHI через 1 год составили 1,74±0,19.

**Заключение.** Несмотря на полное восстановление ФВ ЛЖ у больных с СТ сохраняются клинические проявления, характерные для ХСН. При помощи методики STE в отдалённом периоде заболевания более чем у 90% пациентов выявлены нарушения глобальной тканевой деформации ЛЖ. Эти изменения могут объяснить клинические проявления ХСН и снижение КЖ у больных с СТ в отдалённом периоде заболевания.

**Ключевые слова:** синдром такоцубо, сердечная недостаточность, прогноз, эхокардиография, качество жизни

**Для цитирования:** Евдокимов Д.С., Болдуева С.А., Феоктистова В.С. Снижение глобальной тканевой деформации левого желудочка как причина сердечной недостаточности и ухудшения качества жизни больных с синдромом такоцубо в отдалённом периоде заболевания: проспективное когортное исследование. CardioSomatika. 2022. Т. 13, № 3. С. 132–138. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS133707>

## ОБОСНОВАНИЕ

Синдром такоцубо (СТ), или стресс-индуцируемая кардиомиопатия, до недавнего времени оставался малоизученной и редко диагностируемой нозологией. Клинически СТ протекает в виде транзиторной дисфункции преимущественно левого желудочка (ЛЖ), электрокардиографически напоминающей острый коронарный синдром (ОКС). С момента активного внедрения в клиническую практику инструментальных методов визуализации коронарного русла оказалось, что это не столь редкое состояние.

По данным европейских регистров, СТ диагностируют у 1,0–2,5% пациентов, госпитализированных с подозрением на ОКС [1]. В США на долю СТ приходится 0,02% госпитализаций с ОКС [2]. Статистические данные о распространённости этой патологии в нашей стране в настоящее время отсутствуют. Основную группу больных с СТ составляют женщины в период менопаузы, возраст которых, как правило, колеблется в диапазоне 60–70 лет, но в последнее время всё чаще описывают случаи СТ у мужчин в возрасте 50–75 лет [2, 3].

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГПД – глобальная продольная деформация  
ГЦД – глобальная циркулярная деформация  
КЖ – качество жизни  
ЛЖ – левый желудочек  
ОКС – острый коронарный синдром  
СТ – синдром такоцубо  
ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ШОКС – шкала оценки клинического состояния  
ЭД – эндотелиальная дисфункция  
ЭхоКГ – эхокардиография  
HeartQoL – Health-Related Quality of Life  
MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure  
NYHA – New York Heart Association  
RHI – индекс реактивной гиперемии  
STE – speckle tracking-эхокардиография

# Reduction in global tissue deformation of the left ventricle as a cause of heart failure and worse quality of life in patients with takotsubo syndrome in the long period of the disease: prospective cohort study

Dmitry S. Evdokimov✉, Svetlana A. Boldueva, Valeria S. Feoktistova

Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**Objective.** This study evaluates the severity of chronic heart failure (CHF), ejection fraction (EF), and global contractility of the left ventricle (LV) using Speckle-tracking (STE) in patients with takotsubo syndrome (TS) in the early and late disease stages of the disease and compares these data with an assessment of the quality of life (QoL) of patients.

**Material and methods.** The study included 60 patients with TS, with a mean age of 65.5±13.4 years. The severity of CHF symptoms was assessed using the SHOKS scale (assessment of the clinical condition in CHF). The Minnesota Questionnaire and the HeartQoL questionnaire were used to study QoL. Echocardiography data (ECHO CG) were recorded during the acute period and at discharge from the hospital. In the late disease period, ECHO CG was performed using the STE method. After 1 year, endothelial function was studied using the EndoPAT 2000 device to determine the reactive hyperemia index.

**Results.** According to the SHOKS scale, the severity of CHF symptoms corresponded to 1–2 functional class (FC) in all patients with TS in the long-term disease; however, before the development of TS, only 15 people had signs of CHF at the level of 1–2 FC. According to ECHO CG, LVEF in patients with TS was 44.5±9.7% at admission, 60.2±7.6% at discharge, 61.6±9.2% after a year, and 60.0±9.0% after 2 years. The average values of global longitudinal and global circular deformation of the left ventricle in patients with TS were 14.0±3.1 and 15.0±4.1%, respectively, after 1 year from disease onset and 12.3±1.9 and 13.1±1.9%, respectively, after 2 years. When comparing the data of the Minnesota Questionnaire and HeartQoL questionnaires, QoL in the long-term of ST was significantly lower than the initial one before disease development. Mean reactive hyperemia index values after 1 year were 1.74±0.19.

**Conclusion.** Despite the complete restoration of LVEF in patients with TS, clinical manifestations of CHF persist. Using the STE technique during the long term, >90% of patients had abnormalities in the global tissue deformity of the left ventricle. These changes may explain the CHF clinical manifestations and QoL decrease in patients with TS during long-term disease.

**Keywords:** takotsubo syndrome, heart failure, prognosis, echocardiography, quality of life

**For citation:** Evdokimov DS, Boldueva SA, Feoktistova VS. Reduction of global tissue deformation of the left ventricle as a cause of heart failure and worse quality of life in patients with takotsubo syndrome in the long period of the disease: prospective cohort study. *Cardiosomatics*. 2022;13(3):132–138. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS133707>

До недавнего времени считалось, что СТ – достаточно доброкачественное заболевание, и его осложнения встречаются только в острый период болезни. После выписки из стационара сократительная функция ЛЖ у большинства пациентов постепенно восстанавливается до исходных значений [4–6]. Однако самочувствие у большинства больных и качество их жизни (КЖ) остаются неудовлетворительными, несмотря на нормальную фракцию выброса (ФВ) ЛЖ [4, 7]. При этом среди жалоб пациентов обращают на себя внимание характерные для сердечной недостаточности слабость, утомляемость, одышка при физических нагрузках. Так, в исследовании С. Scally и соавт. данные кардиопульмонального нагрузочного тестирования больных, перенёвших СТ более года назад, показали плохую переносимость физической нагрузки [7]. Возникает вопрос, не связаны ли эти сохраняющиеся у больных жалобы после перенесённого эпизода СТ с нарушениями сократительной функции ЛЖ, которые не выявляются при рутинном эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании [5]?

Как известно, методика speckle tracking (STE) при выполнении стандартной ЭхоКГ, позволяющая оценить глобальную продольную (ГПД) и циркулярную тканевую деформацию (ГЦД) ЛЖ, даёт возможность более детально проанализировать состояние сократительной функции миокарда ЛЖ при различной его патологии. Однако информации о применении данной методики у паци-

ентов с СТ в литературных источниках встречается немного [4–7]. При этом большинство исследований на эту тему проводилось в острый период заболевания [4–6].

**Цель исследования** – оценить выраженность симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН), ФВ и глобальную сократимость ЛЖ при помощи STE у пациентов с СТ в раннем и отдалённом периоде заболевания и сопоставить эти данные с результатами оценки КЖ больных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное когортное исследование.

### КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

**Критерием включения** в исследование послужил верифицированный на основании международных критериев InterTAK диагноз СТ (согласительный документ ЕОК 2018 года) [2].

### Критерии не включения:

- отказ от участия в исследовании;
- наличие тяжёлой сопутствующей патологии, способной повлиять на результаты исследования (другие кардиомиопатии, приобретённые пороки сердца, миокардит);
- алкоголизм, наркомания, психические расстройства.

## УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ

Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург) с ноября 2020 по декабрь 2022 г.

## МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Выраженность симптомов ХСН оценивали по шкале оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000). Для изучения КЖ пациентов использовали Миннесотский опросник Minnesota Living with Heart Failure (MLHFQ; оценка КЖ больных с ХСН) и опросник Health-Related Quality of Life (HeartQoL; оценка КЖ больных ишемической болезнью сердца) [8, 9].

Данные ЭхоКГ регистрировали в острый период заболевания и при выписке пациентов из стационара; через 1 и 2 года от момента возникновения заболевания выполняли ЭхоКГ на аппарате «Vivid-4» (General Electric, США) с функцией STE, на котором оценивали ФВ ЛЖ, зоны нарушения локальной сократимости, значения ГПД и ГЦД ЛЖ.

Дополнительно всем обследуемым через 1 год проводили исследование эндотелиальной функции на аппарате «EndoPAT 2000» (Itamar Medical Inc. Ltd, Израиль) по стандартной методике с определением индекса реактивной гиперемии (RHI). Согласно этой методике, значение RHI равное 1,67 и ниже, свидетельствует об эндотелиальной дисфункции (ЭД), а показатель в диапазоне 1,68–3,0 считается критерием нормальной функции эндотелия [10].

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования соответствует положениям Хельсинкской декларации, был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (протокол № 8 от 11.11.2020). Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Количественные признаки описывали как среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении либо как медиану и интерквартильные размахи ( $Me [Q25; Q75]$ ) в случае неподчинения данных нормальному закону распределения. Для анализа количественных данных использовали методы параметрической ( $t$ -критерий Стьюдента) и непараметрической ( $U$ -критерий Манна-Уитни) статистики. Корреляционный анализ выполняли при помощи ранговой корреляции Спирмена (с определением коэффициента корреляции  $r$ ). Критерием статистической значимости получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ . Для обработки данных применяли программу STATISTICA v. 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 60 пациентов с СТ, средний возраст которых составил  $65,5 \pm 13,4$  года, из них 55 (91,7%) человек – женского, 5 (8,3%) – мужского пола. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

### ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно данным ШОКС, при оценке догоспитального этапа у больных СТ средний балл составил 1 [0–2], а распределение больных по функциональному классу (ФК) было следующим: 1 ФК – 14 (23,3%), 2 ФК – 1 (1,7%) человек, а у остальных, согласно ШОКС, отсутствовали клинические признаки ХСН. В остром периоде заболевания (7–14-е сут) по результатам применения ШОКС у боль-

**Таблица 1. Общая характеристика исследуемой группы на момент госпитализации в стационар**

Table 1. General characteristics of the study group at the time of admission to the hospital

Показатели	Синдром такоцубо (n=60)
Женщины, n (%)	55 (91,7)
Женщины в менопаузе, n (%)	49 (81,7)
Возраст, лет	65,5±13,4
Индекс массы тела >30, n (%)	8 (13,3)
Индекс массы тела 25–30, n (%)	16 (26,7)
Курение, n (%)	7 (11,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	46 (76,7)
Фибрилляция / трепетание предсердий, n (%)	5 (8,3)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	3 (5,0)
ХСН 1–2 ФК, n (%)	15 (25,0)
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	2 (3,3)
Сахарный диабет, n (%)	5 (8,3)
Отягощённая наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%)	45 (75)
Онкологические заболевания, n (%)	7 (11,7)

**Таблица 2. Динамика выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности по данным шкалы оценки клинического состояния (ШОКС)**

Table 2. Dynamics of the severity of chronic heart failure symptoms according to clinical assessment scale

Опросник	До госпитализации (n=60) <sup>1</sup>	При выписке (n=59) <sup>2</sup>	Через 1 год (n=56) <sup>3</sup>	Через 2 года (n=54) <sup>4</sup>	p
ШОКС, баллы (Me [Q25; Q75])	1 [0–2]	6 [5–7]	4 [2–4]	3 [2–4]	1–2 <0,0001 1–3 <0,0001 1–4 <0,0001 2–3 <0,0001 2–4 <0,0001 3–4 нз
Примечание (здесь и в табл. 3–5). p – уровень значимости различий, нз – различия статистически не значимы. Note (here and in Table 3–5). p – level of significance of differences, нз – differences are not statistically significant.					

ных с СТ набранный балл был статистически значимо выше, чем исходный, и составил 6 [5–7] ( $p < 0,05$ ), при этом ХСН у 10 (16,9%) человек соответствовала 3 ФК, а у остальных 49 (83,1%) больных – 2 ФК (1 пациент умер в стационаре). В динамике через 1 год средний балл у больных с СТ статистически значимо снизился и ко 2-му году значимо не изменился – 4 [2–4] и 3 [2–4] балла соответственно ( $p > 0,05$ ), но не вернулся к исходному догоспитальному уровню. Через год, согласно ШОКС, у 30 (53,6%) человек ХСН оценивалась на уровне 2 ФК, у 26 (46,4%) – 1 ФК (3 человека умерли), а через 2 года распределение по ФК было следующим: 1 – 28 (51,9%), 2 – 25 (46,3%), 3 ФК – 1 (1,8%) пациент (2 человека умерли; **табл. 2**).

По данным ЭхоКГ, ФВ ЛЖ у больных с СТ при поступлении составила  $44,5 \pm 9,7\%$ , при выписке ФВ ЛЖ достоверно увеличилась до  $60,2 \pm 7,6\%$  ( $p < 0,05$ ), через год в сравнении с данными при выписке наблюдался статистически значимый прирост до  $61,6 \pm 9,2\%$

**Таблица 3. Динамика фракции выброса левого желудочка (и показателей глобальной деформации левого желудочка) у больных с синдромом такоцубо**

Table 3. Dynamics of left ventricular ejection fraction and indicators of global left ventricular deformation in patients with takotsubo syndrome

Показатель, М ± SD	При поступлении (n=60) <sup>1</sup>	При выписке (n=59) <sup>2</sup>	Через 1 год (n=26) <sup>3</sup>	Через 2 года (n=16) <sup>4</sup>	p
ФВ ЛЖ	44,5±9,7	60,2±7,6	61,6±9,2	60,0±9,0	1-2, 3, 4, 5 <0,05 2-3 <0,01 3-4 <0,05
ГПД	–	–	14,0±3,1	12,3±1,9	3, 4-5 <0,0001 3-4 <0,001
ГЦД	–	–	15,0±4,1	13,1±1,9	3, 4-5 <0,0001 3-4 <0,001

*Примечание (здесь и в табл. 5). ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ГПД – глобальная продольная деформация левого желудочка, ГЦД – глобальная циркулярная деформация левого желудочка.*  
*Note (here and in Table 5). ФВ ЛЖ – left ventricular ejection fraction, ГПД – global longitudinal deformation of the left ventricle, ГЦД – global circular deformation of the left ventricle.*

**Таблица 4. Динамика качества жизни наблюдаемых пациентов по данным опросников MLHFQ и HeartQoL**

Table 4. Dynamics of the quality of life according to the questionnaires MLHFQ and HeartQoL

Опросник	До госпитализации (n=60) <sup>1</sup>	Острый период, 7–14-е сут (n=59) <sup>2</sup>	Через 1 год (n=56) <sup>3</sup>	Через 2 года (n=54) <sup>4</sup>	p
MLHFQ, баллы (Me [Q25; Q75])	9 [3–17]	21 [16–29]	15,5 [7,5–24,5]	18 [13–26]	1-2 <0,0001 1-3 <0,0001 1-4 <0,0001 2-3 <0,0001 2-4 <0,001 3-4 нд
HeartQoL, баллы, (Me [Q25; Q75])	39 [35–40]	31 [28–34]	34 [28,5–38]	33 [26–36]	1-2 <0,0001 1-3 <0,0001 1-4 <0,0001 2-3 <0,0001 2-4 <0,0001 3-4 нз

( $p < 0,05$ ), а вот через 2 года зарегистрировано достоверное снижение ФВ ЛЖ относительно данных, полученных годом ранее – до 60,0±9,0% ( $p < 0,05$ ; табл. 3).

Локальные нарушения сократимости ЛЖ при поступлении наблюдали у всех пациентов с СТ, на 7–10-е сут от начала заболевания – у 17 из 59 (28,8%) больных, а в отдалённом периоде локальное нарушение сократимости не было зарегистрировано ни у одного пациента.

Согласно данным литературы, нормальные значения ГПД варьируют в пределах от 18 до 25% в зависимости от используемой программы [11]. Американское эхокардиографическое общество предлагает считать нормальным значение ГПД 20% со стандартным отклонением ±2% [12]. Учитывая эти сведения, за пороговое значение нормы для ГПД и ГЦД в настоящем исследовании был принят уровень 18%.

Средние значения показателей ГПД и ГЦД ЛЖ у пациентов с СТ через 1 год от момента возникновения заболевания находились на уровне 14,0±3,1 и 15,0±4,1% соответственно, при этом через 2 года также отмечалось их статистически значимое снижение до

**Таблица 5. Корреляционные связи между параметрами глобальной деформации левого желудочка и опросниками качества жизни у обследованных пациентов**

Table 5. Correlations between parameters of left ventricular global deformation and quality of life questionnaires in examined patients

Период	Показатель	MLHFQ	ШОКС	HeartQoL
Через 1 год (n=26)	ФВ ЛЖ	нз	нз	нз
	ГПД	-0,77	-0,49	0,74
	ГЦД	-0,85	-0,48	0,80
Через 2 года (n=16)	ФВ ЛЖ	нз	нз	нз
	ГПД	-0,60	нз	нз
	ГЦД	-0,64	нз	нз

12,3±1,9 и 13,1±1,9% соответственно ( $p < 0,001$ ; см. табл. 3). Выявлено всего 2 пациента с СТ, у которых через 1 год уровни ГПД и ГЦД были >18%, ещё в 3 случаях определялись нормальные значения ГЦД, но при этом ГПД была снижена. Ко 2-му году заболевания ни у одного пациента значение ГПД и ГЦД не соответствовало норме.

MLHFQ разработан с учётом особенностей клинического течения ХСН, за время использования в научных исследованиях зарекомендовал себя как надёжный, валидный, чувствительный инструмент для оценки КЖ. Опросник HeartQoL у пациентов с ХСН также продемонстрировал высокую надёжность, достаточную дискриминантную валидность и конвергентную валидность с опросником SF-36 ( $\geq 0,60$ ;  $p < 0,001$ ) [9]. По данным опросников MLHFQ и HeartQoL, у больных с СТ на догоспитальном этапе до развития заболевания КЖ было статистически значимо выше, чем в остром периоде (табл. 4). Через 1 год после выписки из стационара КЖ значимо улучшалось и не изменялось ко 2-му году наблюдения, однако и через 1, и через 2 года КЖ было статистически значимо хуже, чем исходное, до развития заболевания (см. табл. 4).

КЖ по результатам применения двух опросников и выраженность симптомов ХСН в исследуемой группе больных через 1 год после перенесённого заболевания (табл. 5), по данным корреляционного анализа, имели тесные взаимосвязи с ГПД и ГЦД. При корреляционном анализе результатов использования опросников и значений ГЦД и ГПД через 2 года статистически значимые связи были получены только с данными MLHFQ. По шкалам ШОКС и HeartQoL достоверных связей выявлено не было, вероятно, ввиду меньшего числа пациентов. Значение ФВ ЛЖ ни через 1, ни через 2 года после острого эпизода заболевания значимой взаимосвязи с КЖ и выраженностью симптомов ХСН не демонстрировало (см. табл. 5).

Через 1 год у наблюдаемых нами пациентов была изучена эндотелиальная функция путём проведения периферической тонометрии на аппарате «EndoPAT 2000» (Itamar Medical, Израиль), и полученные результаты сопоставлены с данными оценки глобальной деформации ЛЖ, исследованной в эти же сроки. Средние значения индекса реактивной гиперемии оказались равны 1,74±0,19. Были обнаружены прямые корреляции между величиной RHI и значениями ГПД ( $\rho=0,67$ ;  $p < 0,05$ ), а также RHI и ГЦД ( $\rho=0,61$ ;  $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как было показано в настоящем исследовании, клинически по шкале ШОКС у всех пациентов с СТ в отдалённом периоде заболевания выраженность симптомов ХСН соответствовала 1–2 ФК, а в 1 случае – даже 3 ФК при том, что исходно, до развития СТ, только у 15 человек имелись признаки ХСН на уровне 1–2 ФК.

Для оценки сократительной функции ЛЖ у пациентов с СТ была выполнена оценка ЭхоКГ-параметров не только в остром периоде заболевания, но через 1 и 2 года. Дополнительно в от-

дальнем периоде заболевания оценивали глобальную тканевую деформацию ЛЖ. ФВ ЛЖ у больных с СТ после острого периода заболевания восстановилась у всех пациентов, что согласуется с данными литературы [2, 3, 7, 13]. При этом значения ГПД и ГЦД ЛЖ у больных СТ были снижены и через 1 год, и через 2 года после перенесённого заболевания. Интересно, что через 2 года после дебюта заболевания показатели тканевой деформации были статистически значимо хуже, чем годом ранее, и если через 1 год нормальные значения и ГПД и ГЦД ЛЖ были выявлены только у 2 больных, а ещё в 3 случаях значения ГЦД ЛЖ были  $>18\%$ , то спустя 2 года у всех пациентов, перенёвших СТ, эти показатели были снижены. Показатели ФВ ЛЖ через 2 года находились в пределах референсных значений, но тоже ухудшились по сравнению с 1-м годом после острого события.

При корреляционном анализе между результатом по шкале ШОКС и параметрами тканевой деформации была определена обратная связь средней силы (см. табл. 4) между значениями, полученными через 1 год, но при этом не было обнаружено значимой связи через 2 года, вероятно, по причине меньшего числа обследуемых. Учитывая полученные данные, можно предположить, что наличие симптомов ХСН и степень их выраженности у больных с СТ в отдалённом периоде заболевания обусловлены развитием фенотипа ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ. К таким же выводам пришли С. Scally и соавт., проанализировав данные 37 пациентов спустя 20 мес после СТ и выявив, что несмотря на восстановление ФВ ЛЖ, у исследуемых сохранялись сниженные значения ГПД и ГЦД в отличие от контрольной группы. В этом исследовании 74% пациентов предъявляли жалобы на утомляемость, 43% – на одышку, 8% – на сердцебиение и 8% – на боль в груди. Подобную клиническую картину авторы объясняют снижением энергетического потенциала в миокарде, что согласуется с результатами тестов с физическими нагрузками и метаболическими тестами у обследованных больных [7].

По мнению других авторов, сохраняющиеся симптомы ХСН могут быть связаны с остаточным воспалением в миокарде, энергетическим дисбалансом, а также с тем, что после разрешения отёка миокарда при СТ в этой области развивается процесс «микроскопического» фиброза, выявляемого визуально только через 4 мес [4, 14–17].

Сведения о том, что несмотря на полную нормализацию ФВ ЛЖ у большинства больных с СТ сохраняются низкие значения ГПД и ГЦД в сравнении с контрольной группой, были получены и другими исследователями [4–6]. Так, L. Zilberman и соавт. оценивали сократимость ЛЖ у пациентов с СТ через  $3,5 \pm 2,8$  мес после перенесённого заболевания: ФВ ЛЖ (в среднем  $58,1 \pm 6,1\%$ ) в отдалённом периоде не отличалась от таковой в контрольной группе ( $60,1 \pm 4,4\%$ ), но при этом ГПД ЛЖ среди больных была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ( $18,9 \pm 3,5$  и  $21,7 \pm 2,3\%$  соответственно) [5]. С. J. Neil и соавт. проанализировали ГПД ЛЖ у пациентов с СТ в остром периоде заболевания и спустя 12 нед. Полученный результат авторы сравнили со значениями ГПД ЛЖ контрольной группы и установили, что несмотря на улучшение показателей тканевой деформации через 3 мес после перенесённого СТ, они были достоверно ниже, чем в группе сравнения. При этом низкое значение ГПД ЛЖ через 12 нед у больных с СТ напрямую было связано со стойко высоким уровнем натрийуретического пептида NT-proBNP и низким КЖ по данным опросника SF36 [4]. Представляет интерес также тот факт, что у выживших после СТ частота госпитализаций по поводу ХСН была значительно выше, чем у лиц контрольной группы сопоставимого возраста и пола [18].

В настоящем исследовании мы также оценили КЖ у больных с СТ в раннем и отдалённом периоде и изучили его взаимосвязь со значениями тканевой деформации ЛЖ. Оценка КЖ у пациентов с СТ в нашем исследовании проводилась при помощи опросников MLHFQ и HeartQoL ретроспективно, на догоспитальном этапе (до развития заболевания) и проспективно, на стационарном этапе (на 7–14-е сут госпитализации), а также в отдалённом периоде заболевания (через 1 и 2 года). Как показано в табл. 3, КЖ в отдалённом периоде СТ было статистически значимо ниже, чем исходное, до развития заболевания. Похожие результаты получили С. Scally и соавт. при анализе КЖ спустя 20 мес после СТ: по результатам опроса при помощи MLHFQ, средний балл составил 13 (0–76) [7]. Сведений об оценке КЖ при помощи HeartQoL у больных с СТ нами не обнаружено.

Таким образом, согласно полученным в настоящем исследовании результатам, установлена прямая связь между значениями глобальной тканевой деформации ЛЖ и КЖ у пациентов с СТ. Вероятно, снижение КЖ в отдалённом периоде у таких пациентов обусловлено развитием фенотипа ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ.

Следует отметить, что у обследованных нами больных были получены интересные данные, касающиеся взаимосвязей ЭД и показателей глобальной деформации ЛЖ. Дело в том, что одна из научных тем нашей кафедры – это вопрос о механизмах развития СТ, в частности ЭД, который не является предметом рассмотрения в данной публикации. Однако применительно к обсуждаемым вопросам, на наш взгляд, представляются важными выявленные корреляции между индексом реактивной гиперемии RHI, полученным при оценке периферической тонометрии на аппарате «EndoPat 2000» и свидетельствующим о нарушениях эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с СТ, и показателями глобальной деформации ЛЖ. При выполнении корреляционного анализа определена прямая связь между величиной ГПД и RHI ( $\rho=0,67$ ;  $p<0,05$ ), ГЦД и RHI ( $\rho=0,61$ ;  $p<0,05$ ) через 1 год после перенесённого заболевания. Как указано выше, у обследованных пациентов через 1 год среднее значение RHI составило  $1,74 \pm 0,19$ . Согласно данным P.O. Bonetti и соавт., пороговое значение индекса RHI  $\leq 1,67$ , вычисленного с помощью аппарата «EndoPAT 2000», свидетельствует об ЭД с чувствительностью 82% и специфичностью 77% [19]. Важно подчеркнуть, что рядом авторов также продемонстрировано, что индекс RHI позволяет неинвазивно оценивать микроваскулярную коронарную дисфункцию, поскольку были определены тесные корреляции его значений с данными, полученными при проведении интракоронарных проб с ацетилюхином у пациентов без обструктивного поражения коронарного русла [20, 21]. Не случайно методика «EndoPAT 2000» одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (U.S. Food and Drug Administration, FDA, США) для оценки ЭД [22]. Таким образом, ещё одной причиной сохраняющейся ХСН у пациентов с СТ в отдалённом периоде может быть коронарная микроваскулярная дисфункция, которая в настоящее время рассматривается в качестве одного из механизмов этого фенотипа ХСН [23].

В свете полученных данных, по-видимому, можно согласиться с высказываемой в последнее время точкой зрения ряда авторов о том, что СТ является не острым, а хроническим заболеванием [4, 7, 15, 17, 24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на полное восстановление ФВ ЛЖ, у больных с СТ сохраняются клинические признаки, характерные для ХСН. При помощи методики STE в отдалённом периоде заболевания более

чем у 90% пациентов обнаруживают нарушения глобальной тканевой деформации ЛЖ. Эти изменения могут объяснить клинические проявления ХСН и снижение КЖ у больных с СТ в отдалённом периоде заболевания. Учитывая полученные данные, вероятно, больным с СТ необходимо проводить терапию, соответствующую таковой у больных ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ. Однако ввиду отсутствия надёжной доказательной базы по лечению пациентов с СТ этот вопрос требует дальнейшего изучения.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования соответствует положениям Хельсинкской декларации, был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (протокол № 8 от 11.11.2020). Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Ethics approval.** The study protocol complies with the provisions of the Declaration of Helsinki, was approved by the Local Ethics Committee of the Mechnikov North-Western State Medical University (protocol No. 8, 2020 Nov 11). All participants signed a voluntary informed consent to participate in the study.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Источник финансирования.** Исследование имело финансовую поддержку в форме гранта профессора Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

**Funding source.** The study was financially supported by a grant from Prof. E.E. Eichwald Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Mechnikov North-Western State Medical University.

**Вклад авторов.** Д.С. Евдокимов – сбор и обработка материалов, диагностические исследования, написание текста рукописи, обзор источников литературы; С.А. Болдуева – концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи; В.С. Феоктистова – анализ полученных данных, написание текста рукописи. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Authors' contribution.** D.S. Evdokimov – collection and processing of materials, diagnostic studies, writing the text, literature review; S.A. Boldueva – the concept and design of the study, writing the text; V.S. Feoktistova – analysis of the received data, writing the text. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Евдокимов Дмитрий Сергеевич** – аспирант каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.  
E-mail: kasabian244@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3107-1691;  
e-library SPIN: 5260-0063

**Болдуева Светлана Афанасьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.  
ORCID: 0000-0002-1898-084X; e-library SPIN: 3716-3375

**Феоктистова Валерия Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.  
ORCID: 0000-0003-4161-3535; e-library SPIN: 3714-9090

✉ **Dmitry S. Evdokimov** – graduate student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: kasabian244@gmail.com;  
ORCID: 0000-0002-3107-1691; e-library SPIN: 5260-0063

**Svetlana A. Boldueva** – MD, D. Sci. (Med.), Prof., department head, Mechnikov North-Western State Medical University.  
ORCID: 0000-0002-1898-084X; e-library SPIN: 3716-3375

**Valeria S. Feoktistova** – MD, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. ORCID: 0000-0003-4161-3535; e-library SPIN: 3714-9090

## ЛИТЕРАТУРА

- Amin H.Z., Amin L.Z., Pradipta A. Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review // *J Med Life*. 2020. Vol. 13, N 1. P. 3–7. doi: 10.25122/jml-2018-0067
- Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A., et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39, N 22. P. 2032–2046. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076
- Templin C., Ghadri J.R., Diekmann J., et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373, N 10. P. 929–938. doi: 10.1056/NEJMoa1406761
- Neil C.J., Nguyen T.H., Singh K., et al. Relation of delayed recovery of myocardial function after takotsubo cardiomyopathy to subsequent quality of life // *Am J Cardiol*. 2015. Vol. 115, N 8. P. 1085–1089. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.541
- Zilberman L., Zalik A., Fugenfirov I., et al. Residual alterations of cardiac and endothelial function in patients who recovered from Takotsubo cardiomyopathy // *Clin Cardiol*. 2021. Vol. 44, N 6. P. 797–804. doi: 10.1002/clc.23604
- Lee M. Time Course of Functional Recovery in Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy: A Serial Speckle Tracking Echocardiography and Electrocardiography Study // *J Cardiovasc Imaging*. 2020. Vol. 28, N 1. P. 50–60. doi: 10.4250/jcvi.2019.0083
- Scally C., Rudd A., Mezincescu A., et al. Persistent Long-Term Structural, Functional, and Metabolic Changes After Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy // *Circulation*. 2018. Vol. 137, N 10. P. 1039–1048. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031841
- Bilbao A., Escobar A., García-Pérez L., et al. The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures // *Health Qual Life Outcomes*. 2016. N 14. P. 23. doi: 10.1186/s12955-016-0425-7
- Oldridge N., Höfer S., McGee H., et al. The HeartQoL: Part I. Development of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease // *Eur J Prev Cardiol*. 2014. Vol. 21, N 1. P. 90–97. doi: 10.1177/2047487312450544
- Руководство пользователя Itamar Medical. Itamar Medical Ltd., 2016. Режим доступа: <https://www.itamar-medical.com/wp-content/uploads/2019/07/OM1695214.pdf>. Дата обращения: 22.02.2023.
- Акрамова Э.Г. Клиническая значимость продольной деформации левого желудочка при ишемической болезни сердца и некоронарогенной патологии // *Казанский медицинский журнал*. 2019. Т. 100, № 2. С. 295–302. doi: 10.17816/KMJ2019-295
- Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J Am Soc Echocardiogr*. 2015. Vol. 28, N 1. P. 1–39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
- Wittstein I.S., Thiemann D.R., Lima J.A., et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress // *N Engl J Med*. 2005. Vol. 352, N 6. P. 539–548. doi: 10.1056/NEJMoa043046
- Schwarz K., Ahearn T., Srinivasan J., et al. Alterations in Cardiac Deformation, Timing of Contraction and Relaxation, and Early Myocardial Fibrosis

- Accompany the Apparent Recovery of Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy: An End to the Concept of Transience // *J Am Soc Echocardiogr*. 2017. Vol. 30, N 8. P. 745–755. doi: 10.1016/j.echo.2017.03.016
15. Gaede L., Herchenbach A., Tröbs M., et al. Left ventricular contraction patterns in Takotsubo Syndrome and their correlation with long-term clinical outcome // *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021. N 32. P. 100708. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100708
  16. Matsushita K., Lachmet-Thébaud L., Marchandot B., et al. Incomplete Recovery From Takotsubo Syndrome Is a Major Determinant of Cardiovascular Mortality // *Circ J*. 2021. Vol. 85, N 10. P. 1823–1831. doi: 10.1253/circj.CJ-20-1116
  17. Nguyen T.H., Neil C.J., Sverdlow A.L., et al. N-terminal pro-brain natriuretic protein levels in takotsubo cardiomyopathy // *Am J Cardiol*. 2011. Vol. 108, N 9. P. 1316–1321. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.047
  18. Butt J.H., Bang L.E., Rørth R., et al. Long-term Risk of Death and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Takotsubo Syndrome: Insights From a Nationwide Cohort // *J Card Fail*. 2022. Vol. 28, N 10. P. 1534–1544. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.02.002
  19. Bonetti P.O., Pumper G.M., Higano S.T., et al. Noninvasive Identification of Patients with Early Coronary Atherosclerosis by Assessment of Digital Reactive Hyperemia // *J Am Coll Cardiol*. 2004. Vol. 44, N 11. P. 2137–2141. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.062
  20. Bugiardini R., Bairey Merz C.N. Angina with «normal» coronary arteries: a changing philosophy // *JAMA*. 2005. Vol. 293, N 4. P. 477–484. doi: 10.1001/jama.293.4.477
  21. Matsuzawa Y., Sugiyama S., Sugamura K., et al. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women // *J Am Coll Cardiol*. 2010. Vol. 55, N 16. P. 1688–1696. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.073
  22. Selamet Tierney E.S., Newburger J.W., Gauvreau K., et al. Endothelial pulse amplitude testing: feasibility and reproducibility in adolescents // *J Pediatr*. 2009. Vol. 154, N 6. P. 901–905. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.12.028
  23. Aldiwani H., Nelson M.D., Sharif B., et al. Reduced myocardial perfusion is common among subjects with ischemia and no obstructive coronary artery disease and heart failure with preserved ejection fraction: a report from the WISE-CVD continuation study // *Vessel Plus*. 2022. N 6. P. 16. doi: 10.20517/2574-1209.2021.103
  24. Singh K., Carson K., Usmani Z., et al. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy // *Int J Cardiol*. 2014. Vol. 174, N 3. P. 696–701. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.221

## REFERENCES

1. Amin HZ, Amin LZ, Pradipta A. Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review. *J Med Life*. 2020;13(1):3–7. doi: 10.25122/jml-2018-0067
2. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032–2046. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076
3. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(10):929–938. doi: 10.1056/NEJMoa1406761
4. Neil CJ, Nguyen TH, Singh K, et al. Relation of delayed recovery of myocardial function after takotsubo cardiomyopathy to subsequent quality of life. *Am J Cardiol*. 2015;115(8):1085–1089. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.541
5. Zilberman L, Zalik A, Fugenfirov I, et al. Residual alterations of cardiac and endothelial function in patients who recovered from Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2021;44(6):797–804. doi: 10.1002/clc.23604
6. Lee M. Time Course of Functional Recovery in Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy: A Serial Speckle Tracking Echocardiography and Electrocardiography Study. *J Cardiovasc Imaging*. 2020;28(1):50–60. doi: 10.4250/jcvi.2019.0083
7. Scally C, Rudd A, Mezincescu A, et al. Persistent Long-Term Structural, Functional, and Metabolic Changes After Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation*. 2018;137(10):1039–1048. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031841
8. Bilbao A, Escobar A, García-Pérez L, et al. The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:23. doi: 10.1186/s12955-016-0425-7
9. Oldridge N, Höfer S, McGee H, et al. The HeartQoL: Part I. Development of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(1):90–97. doi: 10.1177/2047487312450544
10. Itamar Medical Device User Manual. Itamar Medical Ltd.; 2016. Available from: <https://www.itamar-medical.com/wp-content/uploads/2019/07/OM1695214.pdf>. Accessed: 22.02.2023.
11. Akramova EG. Clinical significance of left ventricular longitudinal deformation in coronary heart disease and non-coronary pathology. *Kazan medical journal*. 2019;100(2):295–302. doi: 10.17816/KMJ2019-295
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
13. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005;352(6):539–548. doi: 10.1056/NEJMoa043046
14. Schwarz K, Ahearn T, Srinivasan J, et al. Alterations in Cardiac Deformation, Timing of Contraction and Relaxation, and Early Myocardial Fibrosis Accompany the Apparent Recovery of Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy: An End to the Concept of Transience. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(8):745–755. doi: 10.1016/j.echo.2017.03.016
15. Gaede L, Herchenbach A, Tröbs M, et al. Left ventricular contraction patterns in Takotsubo Syndrome and their correlation with long-term clinical outcome. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;32:100708. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100708
16. Matsushita K, Lachmet-Thébaud L, Marchandot B, et al. Incomplete Recovery From Takotsubo Syndrome Is a Major Determinant of Cardiovascular Mortality. *Circ J*. 2021;85(10):1823–1831. doi: 10.1253/circj.CJ-20-1116
17. Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlow AL, et al. N-terminal pro-brain natriuretic protein levels in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1316–1321. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.047
18. Butt JH, Bang LE, Rørth R, et al. Long-term Risk of Death and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Takotsubo Syndrome: Insights From a Nationwide Cohort. *J Card Fail*. 2022;28(10):1534–1544. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.02.002
19. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, et al. Noninvasive Identification of Patients with Early Coronary Atherosclerosis by Assessment of Digital Reactive Hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2137–2141. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.062
20. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with «normal» coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*. 2005;293(4):477–484. doi: 10.1001/jama.293.4.477
21. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, et al. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(16):1688–1696. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.073
22. Selamet Tierney ES, Newburger JW, Gauvreau K, et al. Endothelial pulse amplitude testing: feasibility and reproducibility in adolescents. *J Pediatr*. 2009;154(6):901–905. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.12.028
23. Aldiwani H, Nelson MD, Sharif B, et al. Reduced myocardial perfusion is common among subjects with ischemia and no obstructive coronary artery disease and heart failure with preserved ejection fraction: a report from the WISE-CVD continuation study. *Vessel Plus*. 2022;6:16. doi: 10.20517/2574-1209.2021.103
24. Singh K, Carson K, Usmani Z, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2014;174(3):696–701. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.221

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.06.2022

Статья опубликована / Article published: 26.09.2022