

На правах рукописи

Лю Кристина Мишевна

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
И СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
СИСТЕМЫ У ЛИЦ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ, НЕАЛКОГОЛЬНОЙ
ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
И ПРИ ИХ АССОЦИИРОВАННОМ ТЕЧЕНИИ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Хлынова
Ольга Витальевна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Лазебник
Леонид Борисович**

доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Симонова
Жанна Георгиевна**

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «2021 года в «часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С авторефератом – на сайтах: <http://www.pdma.ru> и <https://vak.minobrnauki.gov.ru>
Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Баладина Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Несмотря на успехи медикаментозной профилактики кардиоваскулярных событий, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующее положение среди причин смертности населения индустриально развитых стран (Т. Meinhertz, 2007; С.А. Бойцов, О.М. Драпкина, 2019). Весомый вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность приносят метаболические заболевания, включая ожирение и сахарный диабет 2 типа, пандемия которых распространяется по всем миру (В. Isomaa, P. Almgren et al., 2006).

Понимая непосредственную связь между висцеральным (абдоминальным) ожирением и кардиоваскулярными заболеваниями, продолжается изучение патологических состояний, способных войти в сердечно-сосудистый континуум благодаря своим составляющим: инсулинорезистентности, оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции, нарушению секреции цитокинов и адипокинов (М.А. Ливзан, О.В. Гаус, Н.А. Николаев, 2019).

Одними из кандидатов на эту роль в последние десятилетия рассматриваются болезни системы пищеварения, в частности, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), относящиеся к самым распространенным гастроэнтерологическим заболеваниям XXI в. (D.A. Corley et al., 2006; Л.Б. Лазебник, 2015; Ю.П. Успенский, 2018).

Точных эпидемиологических данных о частоте встречаемости НАЖБП в популяции нет. Согласно протоколу DIREG2 распространенность НАЖБП в Российской Федерации составляет 37,3 %, при чем на долю стеатоза приходится – 70,4 % случаев, стеатогепатита – 24,6 %, цирроза печени – 5,0 % (В.Т. Ивашкин, 2015). В мире распространенность НАЖБП за последний 20-летний период увеличилась вдвое и на сегодняшний день, по данным различных авторов, составляет более 40 % среди населения развитых стран. Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов демонстрируют убедительные данные о необходимости рассматривать НАЖБП как независимый фактор риска ССЗ, трехкратно повышающий риск развития диастолической дисфункции левого желудочка (С.Д. Вурне, G. Targher, 2015; Ж.Г. Симонова, 2018), в 5,5 раза увеличивающий число госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности в течение года (F. Valbusa, S. Voparase, 2016), а также фактор, способствующий развитию субклинического атеросклероза (G. Targher, 2016; А.И. Долгушина, 2018).

По данным многоцентрового исследования эпидемиологии ГЭРБ в России («МЭГРЕ»), организованного Научным обществом гастроэнтерологов, распространенность ГЭРБ составила 13,3 % с разбросом по го-

родам 11,3–14,3 %. Крупное российское многоцентровое исследование «АРИАДНА» по распространенности изжоги среди амбулаторных больных показало 59,7%-ную встречаемость изжоги у опрошенных посетителей поликлиник (Д.С. Бордин, Л.Б. Лазебник, 2011), тогда как по результатам 15 эпидемиологических исследований показано, что распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы и Северной Америки составляет 10–20 %, в странах Азии – 5 %, в Турции – 20 %, в странах Южной Америки – 10 % (S. Bor, A. Mandiracioglu, 2005; J. Prado, P. Moraes-Filho, 2004).

Не исключая несомненную медико-социальную актуальность и значимость ГЭРБ как гастроэнтерологического заболевания, следует иметь в виду, что ГЭРБ, как и НАЖБП, – патология, ассоциированная с абдоминальным ожирением и секреторной активностью висцеральной жировой ткани, и она в настоящее время уже представляет собой клиническую платформу, способную повышать кардиоваскулярные риски у пациентов без фоновой патологии сердечно-сосудистой системы (PG Iyer, VJ Boran, 2013; Л.В. Кокаровцева, 2015; Ж.Г. Симонова, 2018; Е.И. Кузнецова, 2019).

Проблема сочетанных заболеваний в клинике внутренних болезней в настоящее время приобретает все большую значимость в связи с тем, что клиницисту приходится встречаться не с одним заболеванием, а как минимум с сочетанием двух болезней и более, что создает значительные трудности в лекарственной терапии и прогнозировании качества жизни пациентов и исходов заболеваний (Л.Б. Лазебник, 2018; А.С. Логинов, 2019).

Особенности патогенетических механизмов при ГЭРБ и НАЖБП позволяют обсуждать их ассоциированное течение как коморбидное состояние, что в свою очередь требует более глубокого и всестороннего анализа вопросов диагностики, терапии, профилактики и реабилитации, как это уже проведено для отдельных нозологических форм (N. Perera, 2016; Е.В. Сучкова, Я.М. Вахрушев, 2018; И.Г. Бакулин, 2019).

Ассоциация ГЭРБ и НАЖБП в свете разнообразия своих фенотипических вариантов, метаболических нарушений и особенностей состояния сердечно-сосудистой системы изучена недостаточно, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить основные показатели, характеризующие метаболические изменения и особенности сердечно-сосудистой системы у лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и неалкогольной жировой болезнью печени при их изолированном и сочетанном течении.

Задачи исследования

1. Оценить метаболический профиль пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и неалкогольной жировой болезнью печени и при их сочетании.

2. Дать характеристику состояния сердечно-сосудистой системы у лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и неалкогольной жировой болезнью печени и в случае ассоциированного течения нозологий.

3. Изучить особенности факторов кардиоваскулярных рисков среди пациентов с изолированными формами и при наличии ассоциации: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени.

4. Проанализировать заболеваемость артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, неалкогольной жировой болезнью печени и при их сочетанном течении при проспективном пятилетнем наблюдении.

5. Разработать рекомендации диспансерного наблюдения для лиц с клинической коморбидностью: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени с целью профилактики сердечно-сосудистых событий.

Научная новизна исследования

На основании многопланового обследования пациентов расширено представление о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неалкогольной жировой болезни печени как приобретенных заболеваниях, ассоциированных с различными метаболическими расстройствами. Доказана патогенетическая основа, позволяющая обсуждать данные заболевания в случае их ассоциированного течения как коморбидное состояние, базирующееся на формировании у пациентов дислипидемии, инсулинорезистентности, субклинического воспаления и гуморально-вегетативных нарушений. Представлены и объяснены варианты функциональных нарушений в состоянии сердечно-сосудистой системы у лиц с мононозолиями и при их сочетании, способные формировать предпосылки для структурных кардиоваскулярных изменений, включая риски сердечно-сосудистых заболеваний.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость работы заключается в формулировке **научной гипотезы**, согласно которой в отличие от изолированных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неалкогольной жировой болезни печени их ассоциированное течение характеризуется более выраженными метаболическими изменениями и отклонениями ряда функциональных параметров сердечно-сосудистой системы с формированием особых условий как факторов риска кардиоваскулярных событий. Патогенетической основой для этого становятся дислипидемия, избыток висцерального жира, инсулинорезистентность, хроническое субклиническое воспаление, вегетативно-гуморальные сдвиги, выраженность которых зависит в том числе и от сформированных фенотипов основных некардиологических заболеваний.

Практическая значимость работы заключается в том, что полученные в результате исследования данные могут быть использованы для проведения дополнительных профилактических мер для обсуждаемых групп пациентов, особенно в случае их ассоциированного течения, как мероприятий по ранней доклинической диагностике факторов кардиоваскулярных рисков и проведения своевременной коррекции выявленных нарушений.

Положения, выносимые на защиту

1. Для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неалкогольной жировой болезни печени как в случае изолированного, так и ассоциированного течения характерны межгрупповые метаболические особенности, включая факторы кардиометаболических рисков.

2. Изменения в состоянии сердечно-сосудистой системы у лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, неалкогольной жировой болезнью печени и при их коморбидности носят преимущественно функциональный характер, формируя при этом основу для развития кардиоваскулярных заболеваний.

3. Сердечно-сосудистая заболеваемость и суммарные сердечно-сосудистые риски при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неалкогольной жировой болезни печени различны и могут быть спрогнозированы при использовании многофакторного дискриминантного анализа.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается репрезентативным объемом выборки: 90 пациентов с обсуждаемыми заболеваниями и 30 относительно здоровых человек, представляющих группу контроля. В течение пяти лет наблюдения не было пациентов, выбывших из исследования, что также составило 120 человек. Для верификации основных нозологий (ГЭРБ, НАЖБП, АГ, ИБС) использовались актуальные национальные рекомендации по диагностике обсуждаемых заболеваний. Все лабораторно-инструментальные данные были получены на современном сертифицированном оборудовании. Применены адекватные методы статистической обработки полученных клинико-параклинических данных.

Апробация материалов диссертации и публикации

Основные результаты исследования были представлены и обсуждены на итоговой научно-практической конференции ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера с заседаниями на иностранных языках – 2015 (Пермь); XX Международной научной конференции – 2016 (Ялта); на XXIII Международной научной конференции по онкологии, IX Итало-Российской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии, XXIII Меж-

дународной научной конференции «Здоровье нации – XXI век» 29 апреля – 5 мая 2019 (Азербайджан, Баку); на XV Национальном конгрессе терапевтов с международным участием 18–20 ноября 2020 (Москва).

По теме диссертации опубликовано восемь научных работ, из них – четыре статьи в рецензируемых изданиях, входящих в список ВАК, рекомендованных для публикации результатов исследований по кандидатским диссертациям. Апробация работы проведена на заседании научной проблемной комиссии по кардиологии и внутренним болезням ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол заседания № 2/1 от 12.03.2021 г.).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в его непосредственном участии во всех этапах исследования: планирование, генерация идеи, формулирование целей и задач, разработка дизайна, набор клинического материала, создание электронной базы данных с последующим проведением статистической обработки, подготовка материалов для публикации в рецензируемых и других печатных изданиях. На этапе планирования работы автором были обозначены критерии включения и невключения в исследование. От каждого пациента автором было получено информированное согласие на участие в исследовании. Общеклиническое обследование, включая инструментальную оценку висцерального жира, а также проспективное наблюдение за пациентами проводились автором лично.

Благодарности. Автор благодарна за помощь в проведении и оценке основных параметров суточного мониторирования АД и ЭКГ по Холтеру врачам-кардиологам: д-р мед. наук Н.Е. Григориади и канд. мед. наук О.А. Тарасовой, а также профессору, д-р мед. наук А.В. Агафонову за проведение ЭхоКГ, включая оценку эпикардального жира пациентам, вошедшим в исследование.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Государственный регистрационный номер 115030310059.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в работу отделения гастроэнтерологии ГБУЗ ПК «Пермская ордена “Знак Почета” краевая клиническая больница», ООО «Лабдиагност и К» (г. Пермь), ООО «Медицинский центр “Гастроцентр”» (г. Пермь).

Основные положения и практические результаты диссертации включены в учебные программы кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Объем диссертации составляет 178 страницы компьютерного текста. Диссертационная работа написана в традиционном стиле и состоит из введения, пяти глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы. Список литературы содержит 178 наименований работ, из которых – 77 отечественных и 101 иностранных источников. Текст диссертации иллюстрирован 15 рисунками и содержит 41 таблицу.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования, материалы и методы

Общий дизайн работы был построен как двухэтапное проспективное исследование: с учетом критериев включения и невключения были отобраны по 30 пациентов для групп с изолированным и ассоциированным течением ГЭРБ и НАЖБП (рисунок 1). Группой контроля выступали 30 практически здоровых пациентов, сопоставимых по полу и возрасту. Одним из главных условий включения в исследование было отсутствие у наблюдаемых лиц верифицированных кардиоваскулярных заболеваний.

Первый этап (*субисследование 1*) – одномоментное комплексное обследование пациентов и здоровых лиц с определением антропометрических характеристик, изучением жирового обмена (общего жира, висцерального общего жира, локального висцерального эпикардимального жира, липидного спектра), углеводного обмена (уровень глюкозы, иммунореактивный инсулин, показатель ИР), белкового обмена (альбумин, общий белок, СРП, ПТИ), структурно-функциональных параметров сердца, структуры НРС и проводимости, оценки показателей СМАД и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру с определением спектральных и временных характеристик variability ритма сердца, клинических характеристик заболеваний у пациентов с изолированным течением ГЭРБ, НАЖБП и при сочетании нозологий. Также на первом этапе были выделены патологические изменения, определяющие в каждой группе влияние на суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР). В группах наблюдения был проведен расчет рисов по шкале SCORE и Фрамингемской шкале.

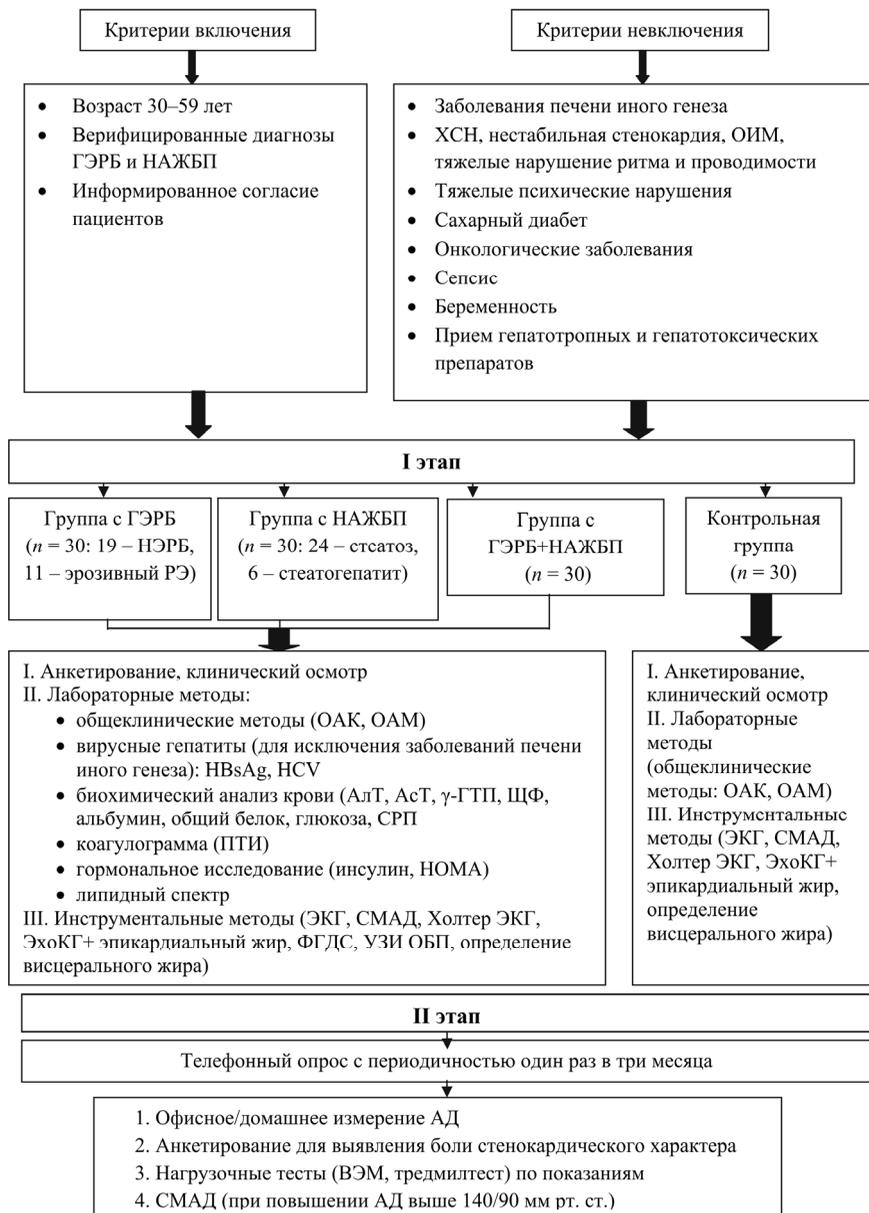


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Второй этап (*субисследование 2*) – динамическое наблюдение за участниками групп сравнения и контроля на протяжении пяти лет с оценкой основных амбулаторно регистрируемых показателей состояния ССС и регистрацией (верификацией) факта дебюта ССЗ, включая АГ и и /или ИБС. Наблюдение было неинтервенционное и включало телефонный опрос участников один раз в три месяца с ответами на вопросы об общем состоянии респондента, его жалобах, средних значениях уровня АД (так как всем пациентам и здоровым лицам было рекомендовано в домашних условиях вести дневник АД), об эпизодах загрудинных болей, снижении толерантности к физическим нагрузкам и по фактам обращения за медицинской помощью. Через пять лет все участники были вновь оценены по шкале SCORE и Фрамингемской шкале. Также был проведен дискриминантный анализ с определением классификационных признаков, характеризующих возможность формирования ССЗ в группах наблюдения и контроля.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Субисследование 1. В результате обследования пациентов групп изолированной ГЭРБ, НАЖБП и при их сочетании при условии сравнения с группой относительно здоровых лиц было показано, что изменения таких параметров, как вес, ИМТ, общий и висцеральный жир, эпикардиальный жир, имеют особенности в течении ГЭРБ, НАЖБП и при сочетании заболеваний.

Так, для пациентов с изолированной ГЭРБ их метаболический профиль не имел статистически значимых различий с таковым в группе здоровых лиц. Изменений в липидном профиле пациентов с изолированной ГЭРБ не было обнаружено, параметры липидограммы были в пределах нормы. Уровень СРП оказался на верхней границе нормы. Данных за инсулинорезистентность (ИР) получено не было.

Однако при наличии эрозивной ГЭРБ был диагностирован отличный жировой антропометрический профиль, характеризующийся повышенным ИМТ, увеличением удельного веса висцерального жира и толщины эпикардиального жира при нормальном удельном весе общего жира, у каждого второго пациента выявлено абдоминальное ожирение по величине ОТ/ОБ. В липидном спектре отмечена тенденция к формированию гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, повышению уровня ЛПНП и ЛПОНП. У 10 % пациентов была зарегистрирована ИР.

Так, в исследовании получены результаты, которые позволяют считать, что на формирование ГЭРБ практически не оказывают влияние избыточный вес и удельный вес общего жира. При этом напрямую связаны с деструктивными изменениями слизистой пищевода, такие факторы, как наличие абдоминального ожирения и высокий удельный вес висцерального жира, включая эпикардиальный жир.

При изолированной НАЖБП метаболический статус пациентов характеризовался доминированием абдоминального ожирения (20 человек – 67,7 % случаев), повышением удельного веса висцерального, эпикардального жира и дислипидемией 2Б типа у каждого второго пациента в группе, тенденцией к повышению СРП и наличием ИР у 1/3 пациентов данной группы.

Фенотипическая неоднородность группы НАЖБП (24 пациента со стеатозом и шесть – со стеатогепатитом) имела и свои особенности по метаболическому профилю больных. Выявлено, что у лиц со стеатогепатитом в большей степени, чем у пациентов со стеатозом, представлены нарушения жирового обмена по следующим параметрам: абдоминальное диспластическое ожирение (обхват талии, коэффициент ОТ/ОБ), повышенный удельный вес общего и висцерального жира, увеличение эпикардального жира. Кроме того, имели место ИР (значение НОМА-IR) и субклинически повышенный уровень СРП у каждого второго пациента со стеатогепатитом.

В группе с сочетанием ГЭРБ + НАЖБП при сравнении с изолированной НАЖБП статистически значимых различий по метаболическим показателям выявлено не было, но при этом основные показатели гомеостаза превышали значения группы здоровых лиц. Эти обстоятельства показывают, что при условии сочетания ГЭРБ+НАЖБП на ключевые характеристики метаболического статуса оказывают влияние в большей степени патогенетические механизмы, участвующие больше в формировании НАЖБП, чем ГЭРБ. Нарушения липидного профиля у пациентов с изолированной НАЖБП и ГЭРБ+НАЖБП носили однонаправленный характер и в группе с сочетанной патологией определялись в первую очередь наличием ведущего для формирования представленных атерогенных нарушений заболевания – НАЖБП. Отмечено повышение уровней ОХ, ЛПНП, триглицеридов и снижение ЛПВП. Следует отметить, что показатели ОХ, ЛПНП и ТГ превышали референсные значения, в то время как уровень ЛПВП располагался на нижней границе нормы. Кроме того, в группе с сочетанной патологией, по сравнению с изолированной НАЖБП, в 1,5 раза чаще выявлялись лица с повышенным СРП и ИР.

Немаловажной деталью в этом разделе работы являлось то, что пациенты со стеатозом, как при изолированном, так и сочетанном варианте болезней, имели отличные от группы здоровых значения показателей. Однако статистически выраженные изменения гомеостаза регистрировались, если пациенты имели стеатогепатит как фенотип НАЖБП при моно- и коморбидности.

Особенностью ГЭРБ, сочетанной с НАЖБП, явился и тот факт, что при коморбидности в 1,8 раза чаще встречались эрозивные варианты ГЭРБ, сочетающиеся с различной патологией гастродуоденальной зоны

(гастрит, дуоденит, дуоденостаз, недостаточность привратника и пр.). Это свидетельствует о наличии усугубляющего патогенетического влияния механизмов, участвующих в формировании НАЖБП, на течение ГЭРБ и ассоциированных с ней состояний.

Все пациенты с ГЭРБ, НАЖБП, ГЭРБ+НАЖБП являлись на момент начала исследования нормотониками и достоверно по параметрам среднего суточного, дневного и ночного АД не отличались от лиц контрольной группы.

В то же время в каждой группе были выявлены определенные групповые особенности (таблица 1). Рассматривая группу ГЭРБ в целом и сравнивая показатели СМАД с группой здоровых, статистически значимых различий получено не было. Однако для лиц с эрозивной ГЭРБ характерными оказались изменения вариабельности АД как в дневные, так и в ночные часы и значимое повышение амплитуды и скорости повышения утреннего АД.

Пациенты с НАЖБП практически по всем анализируемым параметрам СМАД не отличались от контрольной группы, но у них в структуре циркадного ритма АД значимо была представлена группа *nondipper* (36,6 %) и отсутствовали пациенты с типом *overdipper*, а также регистрировалась тенденция к повышению среднего суточного уровня АД и величины скорости утреннего подъема АД. Для стеатогепатита при СМАД достоверно чаще выявлялось изолированное повышение среднесуточного и дневного систолического АД.

У пациентов с ГЭРБ+НАЖБП просматривалось влияние на параметры СМАД каждого заболевания в отдельности. Высокая вариабельность АД в дневные и ночные часы определенно связана с влиянием ГЭРБ, в то время как повышение среднего суточного уровня АД, величины скорости утреннего подъема АД и конкурентное представительство в структуре циркадного профиля *nondipper* (13 пациентов, 43,3 %) объясняется влиянием НАЖБП.

Нарушения ритма сердца (НРС) могут протекать субклинически и выявляться только при СМ ЭКГ по Холтеру (Л.М. Мосина, В.В. Столярова, М.В. Есина, 2018). В нашей работе суправентрикулярные экстрасистолы (ЭС) у пациентов с ГЭРБ встречались чаще, чем у больных НАЖБП. Анализ встречаемости желудочковых экстрасистол (ЖЭ), которые имеют большее клиническое и прогностическое значение, показал обратную картину: при ГЭРБ ЖЭ встретилась всего у четверых (13,3 %), при НАЖБП у семи человек (23,3 %). Худшие результаты получены у пациентов с сочетанной патологией, в этой группе выявлено 11 пациентов (36,6 %) с ЖЭ.

Таблица 1 – Параметры суточного мониторирования АД ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	Здоровые	1-я группа (ГЭРБ)	2-я группа (НАЖБП)	P_{1-2}	3-я группа (ГЭРБ+НАЖБП)	P_{1-3}	P_{2-3}
Параметры среднесуточного АД								
Ср.суточное САД, мм рт. ст.	120–135	117,4 ± 5,2	124,0 ± 10,1	126,4 ± 11,8	н/д	127,0 ± 13,0	н/д	н/д
Ср.суточное ДАД, мм рт. ст.	60–85	69,2 ± 2,7	73,9 ± 8,5	82,2 ± 9,5	н/д	83,9 ± 11,5	н/д	н/д
Параметры дневного АД								
Вариабельность САД, мм рт. ст.	<15	9,7 ± 0,9	19,3 ± 3,4*	11,3 ± 4,6	0,01	17,2 ± 4,2*	н/д	0,01
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	<14	8,4 ± 0,8	17,7 ± 2,4*	11,7 ± 3,2	н/д	16,3 ± 2,4*	н/д	0,01
Параметры ночного АД								
Вариабельность САД, мм рт. ст.	<15	7,9 ± 1,1	17,7 ± 2,7*	8,7 ± 1,9	0,01	15,3 ± 2,4*	н/д	0,01
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	<12	7,09 ± 0,8	15,6 ± 3,7*	8,4 ± 1,4	0,01	15,1 ± 2,1*	н/д	0,01
Характеристики утреннего подъёма АД								
Скорость подъёма САД, мм рт. ст/ч	<10	7,3 ± 0,7	11,2 ± 1,9*	6,2 ± 0,9	0,01	7,7 ± 1,1	н/д	н/д
Скорость подъёма ДАД, мм рт. ст/ч	<6	4,1 ± 0,3	8,1 ± 0,9*	3,2 ± 0,5	0,01	5,6 ± 0,8	н/д	н/д
Пульсовое АД и циркадные характеристики АД								
Суточ. пульсовое АД, мм рт. ст.	<46	41,6 ± 5,6	45,8 ± 9,1	43,8 ± 6,8	н/д	44,5 ± 1,2	н/д	н/д
Суточный индекс САД, %	10–20	13,8 ± 2,7	21,8 ± 4,4*	10,4 ± 2,3	0,01	8,8 ± 1,4*	0,01	н/д
Суточный индекс ДАД, %	10–20	14,4 ± 3,2	22,6 ± 3,9*	9,8 ± 3,4	0,01	8,1 ± 1,6*	0,01	н/д

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони; P_{1-2} , P_{1-3} , P_{2-3} – достоверность различий между группами с учетом поправки Бонферрони.

При СМ ЭКГ ЖЭ регистрировались у пациентов НАЖБП со стеатогепатитом чаще (33 % против 11 % у пациентов со стеатозом), что ассоциировалось со значимо низкой вариабельностью ритма сердца (ВРС).

Известно, что снижение ВРС прогностически неблагоприятно для развития ССЗ (А.В. Туев, Е.А. Китаева, 2016; Е.В. Севостьянова с соавт., 2019). Так, снижение ВРС обнаружено у пациентов всех трех групп (таблица 2). Важно отметить, что один результат – снижение ВРС – достигался при разных заболеваниях разными механизмами. В случае больных ГЭРБ при умеренном повышении парасимпатической составляющей в формировании сердечного ритма отмечалось значительное повышение влияния симпатического звена ВНС. У больных НАЖБП все происходило иначе: при нормальном вкладе парасимпатических влияний снижение ВРС определялось умеренным повышением симпатического звена ВНС. У больных ГЭРБ+НАЖБП на формирование сниженной ВРС оказывают влияния оба заболевания, и формируется третий вариант снижения ВРС, когда малая плотность высокого спектра частот (HF), характеризующая состояние ПНС, сочетается с нормальной плотностью спектра низких частот (LF), характеризующих состояние симпатического отдела ВНС.

Изучение эхокардиографических изменений сердца у пациентов с ГЭРБ, НАЖБП и ГЭРБ+НАЖБП также выявило ряд особенностей. Лица с изолированной ГЭРБ при всех своих клинико-эндоскопических вариантах по структурно-функциональным параметрам сердца не отличались от группы здоровых. У пациентов с НАЖБП была выявлена тенденция по умеренному повышению ИММ ЛЖ ($92,3 \pm 10,7$ г/м² – мужчины, $88,4 \pm 8,4$ г/м² – женщины), как и у лиц с сочетанной патологией ($96,5 \pm 8,8$ г/м² – мужчины, $92,6 \pm 9,3$ г/м² – женщины). Также у пациентов с НАЖБП и ГЭРБ+НАЖБП размер ЛП ($42,6 \pm 3,1$ и $43,4 \pm 3,9$ мм соответственно) был больше нормы.

На данном этапе работы полученные результаты не позволили нам верифицировать у пациентов в группах наблюдения ни АГ, ни ИБС. Хотя достаточное количество публикаций демонстрируют сегодня, что у больных НАЖБП так же, как и в нашем исследовании, присутствует высокая распространенность СС факторов риска, среди которых дислипидемия (до 75,9 % случаев) и гиперхолестеринемия (в 68,8 %) (R.S. Choung et al., 2017).

Таблица 2 – Параметры временного и спектрального анализа вариабельности ритма сердца ($M \pm \sigma$)

Показатель	Здоровые	1-я группа (ГЭРБ)	2-я группа (НАЖБП)	P_{1-2}	3-я группа (ГЭРБ+НАЖБП)	P_{1-3}	P_{2-3}
Параметры временного анализа вариабельности ритма сердца							
RRcp	866 ± 87,4	891 ± 39,5	767 ± 42,6*	0,01	789 ± 97,5*	0,01	0,69
SDNN	133,9 ± 35,6	78,4 ± 11,9*	82,7 ± 14,1*	0,17	68,0 ± 11,5*	0,09	0,01
RMSSD	58,2 ± 14,5	32,4 ± 9,3*	34,6 ± 11,4*	0,26	33,5 ± 12,7*	0,34	0,46
PNN 50	35,4 ± 12,7	14,4 ± 8,4*	20,2 ± 11,0*	0,12	13,6 ± 11,6*	0,09	0,01
SDNNi	77,7 ± 14,5	56,7 ± 16,1*	58,0 ± 13,6*	0,52	52,3 ± 15,0*	0,83	0,43
SDANNi	133 ± 19,4	102 ± 10,6*	111 ± 9,9*	0,23	11,8 ± 8,2	0,01	0,01
Параметры спектрального анализа вариабельности ритма сердца							
LF/CHC	16,4 ± 2,4	28,4 ± 2,3*	22,5 ± 2,5*	0,01	19,4 ± 2,9	0,01	0,34
HF/PHC	10,9 ± 1,1	13,5 ± 1,7*	9,8 ± 0,7	0,01	7,2 ± 0,9*	0,01	0,24
LF/HF	1,5 ± 0,0	2,1 ± 0,0*	2,3 ± 0,0*	0,01	2,7 ± 0,0*	0,01	0,01

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони; P_{1-2} , P_{1-3} , P_{2-3} – достоверность различий между группами с учетом поправки Бонферрони.

Поэтому интерес в проведении рискметрии всех пациентов групп наблюдения был обоснован, и завершающим фрагментом первого этапа для испытуемых групп был анализ суммарного ССР по шкале SCORE и по Фрамингемской шкале. В итоге отмечено, что у пациентов с изолированной ГЭРБ, независимо от её вариантов, суммарные риски по обоим шкалам были низкими (2,0 и 3,6 соответственно по шкалам). У пациентов с НАЖБП как уровень риска смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет (SCORE), так и уровень риска нефатального инфаркта или смерти от ССЗ по Фрамингемской шкале были статистически значимо выше, чем соответствующие значения у здоровых и пациентов с ГЭРБ, при этом средние значения по SCORE были на низком уровне (4,2) а по Фрамингемской шкале – диапазон высокого уровня (9,1). Отмечено, что сочетание ГЭРБ и НАЖБП является прогностически неблагоприятным, поскольку у лиц данной группы средний уровень рисков был 4,8 по SCORE и 13,4 по Фрамингемской шкале. Это предполагает наличие неблагоприятного взаимного патогенетического влияния двух заболеваний на суммарные сердечно-сосудистые риски и позволяет считать данное сочетание в очередной раз коморбидным.

Субисследование 2. Основными результатами проспективного наблюдения были следующие. Выбывших из исследования по причине отказа или летального исхода не было. Так, за пять лет динамического наблюдения в группе пациентов с ГЭРБ и в контрольной группе (здоровые лица) было выявлено по два новых заболевания ССС (6,6 %), среди лиц с НАЖБП – семь новых заболеваний ССС (23,3 %), а среди лиц с сочетанной патологией (ГЭРБ+НАЖБП) – 10 заболеваний ССС (33,3 %).

Сравнительный межгрупповой анализ показал, что риск ССЗ в течение пяти лет наблюдения у больных с изолированной ГЭРБ не отличался от соответствующих данных контрольной группы. У пациентов с НАЖБП за пять лет риск возникновения одного из ССЗ (АГ, ИБС) оказался в 3,5 раза выше относительно данных контрольной группы ($p = 0,001$) и пациентов с ГЭРБ ($p = 0,001$). Несмотря на то что пациенты с ГЭРБ не показали увеличения ССЗ, сочетание ГЭРБ с НАЖБП достоверно привело к увеличению ССЗ за пять лет в пять раз относительно показателей контрольной группы ($p = 0,001$) и пациентов с изолированной ГЭРБ ($p = 0,001$) и в 1,4 раза относительно соответствующих величин пациентов с изолированной НАЖБП ($p = 0,001$). Полученные результаты показали, что ГЭРБ при изолированном течении не оказывает существенного влияния на формирование ССЗ, тогда как НАЖБП, особенно при сочетании её с ГЭРБ, даёт синергетический эффект в развитии как АГ, так и ИБС.

Данные, полученные и при анализе суммарного риска СС-смертности по шкале SCORE и суммарного риска нефатальных СС-событий по Фрамингемской шкале отдельно у пациентов с ГЭРБ, с НАЖБП

и у больных с ГЭРБ+НАЖБП через пять лет наблюдения, представлены в таблице 3.

Так, у лиц с ГЭРБ риск по шкале SCORE и по Фрамингемской шкале не имел статистически значимой достоверности различий и сохранился как низкий. У больных с изолированной НАЖБП изменения были значимы по обоим шкалам. По шкале SCORE пациенты переместились из категории низкого риска (4,2 %) в категорию высокого (6,7 %), а по Фрамингемской шкале динамика была также отрицательной (от 9,1 до 11,2 %). Для группы ГЭРБ+НАЖБП по шкале SCORE из низкого риска (4,8 %) был переход до высокого (8,9 %), а по Фрамингемской шкале динамика была еще более негативной (от 13,4 % пять лет назад до 18,6 %).

Таблица 3 – Суммарные риски по шкалам через пять лет наблюдения

Шкалы	Исходные данные	Через пять лет	<i>p</i>
ГЭРБ			
Шкала SCORE (усл. ед.)	2,0 ± 0,3	2,4 ± 0,4	н/д
Фрамингемская шкала (усл. ед.)	3,6 ± 0,5	4,1 ± 0,6	н/д
НАЖБП			
Шкала SCORE (усл. ед.)	4,2 ± 0,7	6,7 ± 0,8	0,04
Фрамингемская шкала (усл. ед.)	9,1 ± 1,3	11,2 ± 1,5	н/д
ГЭРБ+НАЖБП			
Шкала SCORE (усл. ед.)	4,8 ± 0,8	8,9 ± 1,9	0,03
Фрамингемская шкала (усл. ед.)	13,4 ± 2,8	18,6 ± 2,4	0,05

Примечание: 0–1 – низкий риск; > 1–5 – средний; > 5–10 – высокий риск; > 10 – очень высокий риск.

Поэтому нами был поставлен вопрос: насколько было бы реальным, еще на первом этапе исследования, пять лет назад, прогнозировать развитие АГ и ИБС у особенно неблагоприятной по кардиоваскулярным рискам группы ГЭРБ+НАЖБП, до развития дебюта ССЗ, с применением методов математического прогнозирования?

Так, были использованы ретроспективные данные группы ГЭРБ+НАЖБП и проведен дискриминантный многофакторный анализ для составления классификационной формулы, позволяющей на практике прогнозировать появление АГ и (или) ИБС задолго до клинической манифестации ССЗ у пациентов с ГЭРБ+НАЖБП.

В итоге формула характеризовалась высокой предсказательной ценностью (Wilks lambda – 0,77, $p = 0,0001$) и демонстрировала, что на формирование АГ и ИБС у пациентов, имеющих сочетание ГЭРБ и НАЖБП, оказывает влияние комбинация многих факторов: ИМТ и удельный вес висцерального жира, показатели липидного обмена, инсулин и ИР, состояние миокарда ЛЖ, наличие желудочковых нарушений

ритма сердца, снижение variability ритма сердца, нарушение соотношения вегетативного баланса регуляции, показатели variability АД и циркадный профиль АД.

ВЫВОДЫ

1. Для изолированных форм ГЭРБ основные показатели метаболического профиля пациентов и состояние сердечно-сосудистой системы не отличаются от таковых в группе здоровых лиц, за исключением эрозивной ГЭРБ с высоким удельным весом висцерального жира в 32 % случаев, абдоминальным ожирением у каждого второго пациента, повышенной variability АД с регистрацией нефатальных нарушений ритма и проводимости сердца в 13,3 % случаев.

2. При изолированной НАЖБП метаболический статус пациентов характеризуется абдоминальным ожирением в 67,7 % случаев, повышением удельного веса висцерального и эпикардального жира в 48,9 % случаев, дислипидемией 2Б типа – в 46,6 %, тенденцией к повышению СРП и регистрацией инсулинорезистентности у 1/3 пациентов. Значимые сердечно-сосудистые нарушения были представлены преимущественно у лиц со стеатогепатитом: желудочковые экстрасистолы в 23,3 % случаев, снижение variability ритма сердца, увеличение размера левого предсердия.

3. При сочетании ГЭРБ и НАЖБП на ключевые характеристики метаболического профиля и состояние сердечно-сосудистой системы в большей степени оказывают влияние патогенетические механизмы, участвующие в формировании НАЖБП, чем ГЭРБ, особенно это характерно для лиц со стеатогепатитом как при моно-, так и коморбидной НАЖБП.

4. Анализ суммарных рисков по шкале SCORE и Фрамингемской шкале показал, что у пациентов с изолированной ГЭРБ они находятся в диапазоне низкого риска по обеим шкалам (2,0 и 3,6 соответственно). У пациентов с НАЖБП риск смертности низкий (4,2), а сердечно-сосудистых нефатальных событий – высокий (9,1). Сочетание ГЭРБ и НАЖБП приводит к максимальному повышению рисков (4,8 – SCORE; 13,4 – по Фрамингемской шкале).

5. Через пять лет наблюдения у пациентов с ГЭРБ риск по шкале SCORE и по Фрамингемской шкале не изменился. У больных с НАЖБП по шкале SCORE с 4,2 (низкий риск) до 6,7 (высокий риск), по Фрамингемской шкале динамика с 9,1 до 11,2 %. Для группы ГЭРБ+НАЖБП по шкале SCORE – от низкого риска (4,8) до высокого (8,9), а по Фрамингемской шкале динамика была еще более негативной: от 13,4 до 18,6.

6. Для категории пациентов с ГЭРБ, НАЖБП и ГЭРБ+НАЖБП выявлены классификационные признаки (7, 15, 37, по группам соответственно), определяющие дебют АГ и ИБС в ближайшие пять лет, включая основные характеристики метаболического и сердечно-сосудистого профиля.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с тем, что пациенты с НАЖБП и в большей степени с сочетанием ГЭРБ и НАЖБП, имеют повышенный уровень заболеваемости АГ и ИБС, а также высокие суммарные сердечно-сосудистые риски, для данных категорий лиц необходимо усиливать меры профилактики до манифестации кардиальной патологии.

2. Рекомендуется один раз в шесть месяцев проводить профилактическое обследование с целью выявления у таких больных модифицируемых и немодифицируемых факторов сердечно-сосудистых заболеваний, включая оценку липидного профиля, уровня СРП и ИР, проведение СМАД и СМЭКГ по Холтеру, оценку висцерального жира по доступным методикам.

3. В случае выявления значимых отклонений в метаболическом профиле пациентов необходимо раннее проведение немедикаментозной и медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

4. Для объективизации суммарного кардиоваскулярного риска у пациентов с сочетанной патологией ГЭРБ и НАЖБП целесообразно использовать математическую прогностическую формулу, в которой при величине p (прогностический балл) > 0 вероятность сердечно-сосудистых событий является большой. Формула имеет высокую предсказательную ценность (Wilks lambda – 0,77, $p = 0,0001$).

$$P = 5,14 \cdot \text{ОТ/ОБ} + 19,05 \cdot \text{ВЖО}\% + 1,08 \cdot \text{ИМТ} + 0,452 \cdot \text{ЭЖ} + 6,17 \cdot \text{ИА} + \\ + 1,59 \cdot \text{ОХ} + 0,567 \cdot \text{ЛПНП} + 19,07 \cdot \text{инсулин} + 7,72 \cdot \text{НОМА-IR} + \\ + 0,96 \cdot \text{ЖЭ 1–3 класс / сут} + 6,17 \cdot \text{ЗСЛЖ} + 54,28 \cdot \text{PNN 50} + 1,06 \cdot \text{LF / HF} + \\ + 0,48 \cdot \text{ВАР.ДАДдн.} - 1,21 \cdot \text{СИ ДАД} - 158,83,$$

где использовались следующие показатели:

- ♦ ОТ/ОБ (обхват талии/обхват бедер),
- ♦ ВЖО % (висцеральный жир в организме),
- ♦ ИМТ,
- ♦ ЭЖ (эпикардиальный жир),
- ♦ ИА (индекс атерогенности),
- ♦ ОХ (общий холестерин),
- ♦ ЛПНП (липопротеиды НП),
- ♦ НОМА-IR (инсулинорезистентность),
- ♦ ЖЭ 1–3-й класс / сут (желудочковые ЭС 1–3-го класса за сутки),
- ♦ ЗСЛЖ (задняя стенка левого желудочка),
- ♦ PNN (временной параметр variability ритма сердца) 50,
- ♦ LF / HF (соотношения частотного спектра СНС и ПНС по спектральному анализу ВРС),

- ◆ ВАР.ДАДн. (вариабельность ДАД в ночные часы),
- ◆ СИ ДАД (суточный индекс ДАД).

5. Усугубляющими факторами, влияющими на течение коморбидности ГЭРБ и НАЖБП, с учетом кардиоваскулярных рисков являются стеатогепатит и эрозивные формы ГЭРБ. В связи с этим для улучшения прогнозов как по заболеваниям системы пищеварения, так и для профилактики сердечно-сосудистых нарушений необходима своевременная и эффективная терапия основных некардиологических заболеваний.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список работ, опубликованных в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ

1. **Лю, К.М.** Коморбидное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неалкогольной жировой болезни печени как фактор риска возникновения кардиальной патологии / К.М. Лю // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. XXXIV, № 1. – С. 100–106.

2. **Лю, К.М.** Неалкогольная жировая болезнь печени как модель пациента с кардиоваскулярным риском / К.М. Лю, О.В. Хлынова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – № 5–2 (59). – С. 147–151.

3. Хлынова, О.В. Особенности течения и терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у женщин с избыточной массой тела / О.В. Хлынова, **К.М. Лю** // Современная наука. Актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2018. – № 4. – С. 184–189. (ВАК, РИНЦ)

4. Неалкогольная жировая болезнь печени и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как модель пациента с высоким кардиоваскулярным риском / О.В. Хлынова, **К.М. Лю**, А.В. Агафонов, Л.М. Василец, Н.Е. Григориади, О.А. Тарасова // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 33–37.

Список работ, опубликованных по теме диссертации в международных изданиях, входящих в реферативные базы данных и системы цитирования

5. **Лю, К.М.** Состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с коморбидным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неалкогольной жировой болезни печени / К.М. Лю, О.В. Хлынова / Мате-

риалы XX Международной научной конференции. Приложение к электронному периодическому изданию «Здоровье семьи – 21 век». – Ялта, 2016. – С. 71–77.

6. **Lu, K.M.** Gastroesophageal course and therapy of reflux disease in females with excessive body weight / K.M. Lu, O.V. Khlynova // Book of abstracts of the scientific conference in foreign languages with an international participation for the scientific-teaching staff of the University. – 2015. – April 6. – P. 17.

7. Хлынова, О.В. Сравнительная характеристика суточного профиля величин артериального давления у лиц с изолированным и сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неалкогольной жировой болезнью печени / О.В. Хлынова, **К.М. Лю** // Онкология – XXI век: материалы XXIII Международной научной конференции по онкологии, IX Итало-Российской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии, XXIII Международной научной конференции «Здоровье нации – XXI век». – Баку, 2019. – С. 191–193.

8. Хлынова, О.В. Особенности показателей суточного мониторинга АД пациентов с сочетанным течением неалкогольной жировой болезни печени и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О.В. Хлынова, **К.М. Лю** // Сб. тезисов XV Национального конгресса терапевтов с международным участием. Терапия. Приложение. – М., 2020. – С. 86–87.

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АО – абдоминальное ожирение
- ВАР САД – вариабельность систолического АД
- ВАР ДАД – вариабельность диастолического АД
- ВРС – вариабельность ритма сердца
- ВЖО – висцеральный жир в организме
- ВУП – величина утреннего подъема АД
- ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ИА – индекс атерогенности
- ИМТ – индекс массы тела
- ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ОТ – обхват талии
- ОБ – обхват бедер
- ОЖО – общий жир в организме
- ОХ – общий холестерин
- РЭ – рефлюкс-эзофагит
- СМАД – суточное мониторирование АД
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система
СИАД – суточный индекс АД
СРБ – С-реактивный белок
СУП – скорость утреннего подъема АД
ТГ – триглицериды
ФР – факторы риска
ЭЖ – эпикардиальный жир
HF – высокочастотный парасимпатический спектр волн
LF – низкочастотный симпатический спектр волн
SDNN – стандартное отклонение от среднего арифметического
длительности интервалов RR
RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности вели-
чин последовательных интервалов RR
PNN50 % – процент от числа пар последовательных интервалов
RR, различающихся более чем на 50 мс в общем числе интервалов
SDANN – стандартное отклонение от среднего значения усреднен-
ных длительностей интервалов, рассчитанных на всех 5-минутных участ-
ках записи
SDNN-index – среднее для стандартных отклонений от средних зна-
чений продолжительности интервалов RR, рассчитанных на всех 5-минут-
ных участках записи, на которые поделен период регистрации

Подписано в печать 12.04.2021. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 64/2021.

Отпечатано в типографии издательства
Пермского национального исследовательского
политехнического университета.
Адрес: 614990, г. Пермь, Комсомольский проспект, 29, к. 113.
Тел. (342) 219-80-33.