

УДК 616.28-008:376.1-056.263

## КОРРЕКЦИЯ ТИННИТУСА И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЦИТИКОЛИНА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

<sup>1</sup>Кузьмина Т.М., <sup>2</sup>Владимирова Т.Ю., <sup>1</sup>Качковский М.А., <sup>1</sup>Мельников К.Н.,  
<sup>1</sup>Селезнев А.В., <sup>1</sup>Зацепин А.С., <sup>1</sup>Сырцова Е.Ю.

<sup>1</sup>Частное учреждение образовательная организация высшего образования  
«Медицинский университет «Реавиз», Самара

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

**Резюме.** *Целью исследования* являлось выявление влияния нейропротективной терапии цитиколином в сочетании с гипотензивной и гиполипидемической терапией на коррекцию тиннитуса и нейропсихологического статуса у коморбидных пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и артерий головного мозга с гипертонической болезнью. *Материалы и методы.* Обследовано 86 пациентов от 60 до 68 лет с гипертонической болезнью и атеросклерозом брахиоцефальных артерий и артерий головного мозга. У всех пациентов был диагностирован тиннитус, декомпенсированный по степени нарушения качества жизни. С целью выявления астенического синдрома использовалась субъективная шкала оценки астении MFI. При исследовании когнитивного статуса использовались таблицы Шульте, тесты «запоминание пар слов» и «запоминание пар фраз». Пациенты были разделены на 2 группы: у 43 больных 1-й группы помимо основного гипотензивного, гиполипидемического и антиагрегантного лечения проводилась ноотропная терапия цитиколином в дозе 1000 мг в сутки в течение 3 месяцев. На основе полученных результатов можно сделать выводы о регрессе актуального и умеренного тиннитуса при использовании цитиколина в комплексной терапии у коморбидных пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и артерий головного мозга на фоне гипертонической болезни, что сопровождалось оптимизацией нейро-вегетативного статуса и улучшением когнитивных функций.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

**Ключевые слова:** тиннитус, нейро-психологический статус, астения, когнитивные функции, церебральный атеросклероз, артериальная гипертензия, цитиколин.

**Для цитирования:** Кузьмина Т.М., Владимирова Т.Ю., Качковский М.А., Мельников К.Н., Селезнев А.В., Зацепин А.С., Сырцова Е.Ю. Коррекция тиннитуса и нейропсихологического статуса при применении цитиколина в составе комплексной терапии у пациентов с церебральным атеросклерозом на фоне артериальной гипертензии // Вестник медицинского института «Реавиз». – 2020. – № 5. – С. 111–117. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2020.5.12>



## CORRECTION OF TINNITUS AND NEUROPSYCHOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH CEREBRAL ATHEROSCLEROSIS AND ESSENTIAL HYPERTENSION USING CITICOLINE AS PART OF COMPREHENSIVE THERAPY

<sup>1</sup>Kuzmina T.M., <sup>2</sup>Vladimirova T.Yu., <sup>1</sup>Kachkovskiy M.A., <sup>1</sup>Melnikov K.N.,  
<sup>1</sup>Seleznev A.V., <sup>1</sup>Zatsepin A.S., <sup>1</sup>Syrtsova E.Yu.

<sup>1</sup>Private Institution of Higher Education 'Medical University 'Reaviz,' Samara

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution of Higher Education 'Samara State Medical University,' Ministry of Health of the Russian Federation, Samara

**Abstract.** *Objective:* to analyze the effect of neuroprotective therapy with citicoline in combination with hypotensive and hypolipidemic therapy on the correction of tinnitus and neuropsychological status in patients with atherosclerosis of the brachiocephalic and cerebral arteries and essential hypertension. *Materials and methods.* We examined 86 patients aged between 60 and 68 years with essential hypertension and atherosclerosis of the brachiocephalic and cerebral arteries. All patients were diagnosed with decompensated tinnitus that affected their quality of life. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) was used to assess the severity of asthenic syndrome. The cognitive status was evaluated using the Schulte tables, word pair memory tests, and phrase pair memory tests. Study participants were divided into two groups. Patients in Group 1 ( $n = 43$ ) received nootropic therapy with citicoline at a dose of 1000 mg/day for 3 months in addition to standard hypotensive, hypolipidemic, and antiplatelet therapies. We found that citicoline as a part of comprehensive therapy facilitated regression of actual and moderate tinnitus in patients with atherosclerosis of the brachiocephalic and cerebral arteries and essential hypertension. This optimized the neurovegetative status of patients and improved their cognitive functions.

**Competing interests.** The authors declare no competing interests.

**Funding.** This research received no external funding.

**Key words:** tinnitus, neuropsychological status, asthenia, cognitive functions, cerebral atherosclerosis, arterial hypertension, citicoline.

**Cite as:** Kuzmina T.M., Vladimirova T.Yu., Kachkovskiy M.A., Melnikov K.N., Seleznev A.V., Zatsepin A.S., Syrtsova E.Yu. Correction of tinnitus and neuropsychological status of patients with cerebral atherosclerosis and essential hypertension using citicoline as part of comprehensive therapy // Bulletin of Medical University Reaviz. – 2020. – № 5. – P. 111–117. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2020.5.12>

### Введение

Восприятие звука при отсутствии внешних или внутренних акустических стимулов или слуховое ощущение от происходящих в организме феноменов наиболее часто имеет место в возрастных группах пациентов старше 55 лет. Данное явление носит название субъективного шума в ушах или тиннитуса. По данным Американской академии оториноларингологов, в группе пациентов от 55 до 65 лет встречаемость тиннитуса составляет 11,8 %, причем он чаще встречается у мужчин. В группе риска лица с тревожными расстройствами, диагнозом гипертензии, сахарного диабета,

дислипидемии [1, 2, 3]. Общая распространенность шума в ушах, вариации появления шума время от времени в популяции представляет до 35–45 %, у 8 % проявляется постоянный шум в ушах и у 1 % шум мешает в повседневной жизни [4]. Данное явление, безусловно, выражено снижает качество жизни пациента, негативно влияя на профессиональные и коммуникативные жизненные сферы, в целом ухудшая его психоэмоциональное состояние.

**Целью** нашей работы было выявление влияния нейропротективной терапии цитиколином в сочетании с гипотензивной и ги-

полипидемической терапией на коррекцию тиннитуса и нейропсихологического статуса у коморбидных пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и артерий головного мозга с гипертонической болезнью.

### Материалы и методы

Обследовано 86 пациентов от 60 до 68 лет с гипертонической болезнью и церебральным атеросклерозом. У всех пациентов было диагностировано наличие тиннитуса, интенсивность шума (переносимость) была II и III степеней по классификации И.Б. Солдатова, что нарушало качество их жизни и снижало трудоспособность. Шумы характеризовались бинауральностью и монотонностью без пульсации. У 80 % тиннитус был отнесен по классификации времени возникновения к актуальным (до 3 месяцев), у остальных пациентов к умеренным (ощущался от 3 месяцев до 1 года). По степени нарушения качества жизни у всех пациентов шум отнесен к декомпенсированным. Громкость шума у большинства пациентов (81) не превышала 10 дБ.

Пациенты были разделены на 2 группы наблюдения по 43 больных в каждой: у больных 1 группы помимо гипотензивного, гиполипидемического и антиагрегантного лечения проводилась ноотропная терапия цитиколином в дозе 1000 мг в сутки в течение 3 месяцев. Целевые уровни артериального давления в обеих группах были достигнуты применением периндоприла, амлодипина и индапамида в виде фиксиро-

ванных комбинаций. Достижение целевых уровней липидного профиля осуществлялось с помощью розувастатина, антитромботическая профилактика – кишечнорастворимой формой ацетилсалициловой кислоты в стандартных дозировках. Характеристика групп пациентов представлена в таблице 1.

В ходе терапии всем пациентам были достигнуты целевые уровни АД и липидного профиля согласно российским и международным рекомендациям. Из групп наблюдения были исключены пациенты, перенесшие в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения, а также больные, имеющие воспалительные или опухолевые отоларингологические заболевания, болезнь Меньера, акустическую или баротравму в анамнезе, опухоли головного и спинного мозга, черепно-мозговую травму, психоневрологические заболевания (рассеянный склероз, депрессия, шизофрения), профессиональные вредности шум и вибрацию, интоксикацию ототоксическими препаратами.

В качестве диагностических методов были применены ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов (БЦС) с определением КИМ и эхокардиография (аппарат Logic S7Pro от Jeneral Elektrik (USA)), магнитно-резонансная томография позвоночника и головного мозга с подтверждением наличия маркеров церебральной микроангиопатии (аппарат Philips Intera 1.5T (Holland)).

**Таблица 1.** Группы пациентов клинического исследования

Показатели	1 группа	2 группа
Количество пациентов	43	43
Соотношение мужчин и женщин в группе	22/11	21/12
Средний возраст	65,4 ± 2,61	63,2 ± 2,62
Наличие в анамнезе ИБС, чел.	11	12
Толщина комплекса интима- медиа (КИМ), мм	1,35 ± 0,20	1,34 ± 0,18
Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности до достижения целевых показателей, ммоль/л	4,12 ± 0,71	4,46 ± 0,73
Наличие тиннитуса 2 степени, чел.	30	29
Наличие тиннитуса 3 степени, чел.	13	14
Соотношение актуального и умеренного тиннитуса, чел.	34/9	35/8

При проведении исследований у всех больных были выявлены признаки атеросклероза аорты, артерий БЦС, дисциркуляторная энцефалопатия. Комплекс лабораторной диагностики включал общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, включающий липидный спектр, коагулограмму, показатели углеводного обмена, гормональный спектр. Пациентам проведены коллегиальные консультации неврологов, кардиологов и отоларингологов, аудиологическое отоневрологическое исследование, определение уровня тревоги – исследование психологического статуса. Помимо описательного способа самооценки шума применена психоакустическая идентификация эталонированными сигналами. Регистрацию отоакустической эмиссии проводили после исключения патологии среднего уха. В плане дифференциальной диагностики всем пациентам были исключены причины сомато-саунда, то есть объективного ушного шума.

С целью выявления астенического синдрома использовалась субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory – MFI-20). Общий показатель 12 баллов и более хотя бы по одной из субшкал MFI-20 свидетельствовал о наличии астенического синдрома. Для оценки вегетативного статуса применяли вопросник для выявления признаков вегетативных нарушений А.М. Вейна. О наличии вегетативных нарушений судили при результате, превышающем 15 баллов.

Исследование когнитивных функций проводилось с применением психологических методик: для изучения концентрации внимания использовались таблицы Шульте, для исследования памяти применялись тесты «запоминание пар слов» и «запоминание пар фраз».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Применялись методы непараметрической статистики, проверка равенства независимых выборок проводилась с помощью

U-критерия Манна – Уитни (U), также использовался метод кросс-табуляции ( $\chi^2$ ). Критическое значение уровня значимости принимали равным 5 %. Полученные данные обрабатывали с применением пакета прикладных IBM SPSS Statistics 23.

Все исследования были выполнены в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации, у всех участников было получено письменное информированное согласие.

### Результаты

В ходе лечения у всех пациентов 1 группы через 3 месяца отмечен регресс тиннитуса разной степени выраженность. У 10 пациентов наблюдалась элиминация тиннитуса (пациенты со II степенью нарушения), у 13 человек имел место регресс с III до II степени, у 20 человек со II до I степени по классификации И.Б. Солдатова. Во 2 группе наблюдения элиминация тиннитуса наблюдалась у 3 человек (со II степенью нарушения), регресс у больных с III до II степени у 2 человек, с II до I степени у 5 человек, что составило статистически значимую разницу между группами наблюдения. Громкость восприятия в обеих группах имела тенденцию к уменьшению.

Частота синдрома вегетативной дисфункции у больных I группы после окончания курса лечения цитиколином снизилась с 86,05 % пациентов до 58,14 % ( $p < 0,001$ ), наблюдалась положительная тенденция уменьшения показателей практически по всем субшкалам шкалы MFI-20 с достоверными изменениями (кроме субшкалы физической астении). У больных 2 группы до и после 3 месяцев наблюдения статистически значимое улучшение имело место только по показателю физической астении (табл. 2).

При изучении концентрации внимания по таблицам В. Шульте было отмечено, что эффективность работы (в виде уменьшения общего времени выполнения заданий) через 3 месяца наблюдения улучшилась в обеих группах (табл. 3). Однако частота

положительных результатов в 1 группе регистрировалась в 2,9 раза чаще, чем во II группе – 67,44 % и 23,26 %, соответственно ( $p < 0,001$ ).

При анализе показателей нейропсихологического теста «запоминание пар слов»

и «запоминание пар фраз» как в первой, так и во второй группах выявлена положительная динамика (табл. 4). Частота положительных результатов в I группе была в 1,6 раза выше, чем во II группе – 62,79 % и 39,53 %, соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Средние показатели по шкале MFI-20 у обследуемых обеих групп в динамике (баллы)

Шкала MFI-20	1 группа		2 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общая астения	11,7 ± 4,5	10,4 ± 4,2*	11,7 ± 4,5	11,5 ± 4,5
Пониженная активность	11,9 ± 4,6	10,5 ± 4,4*	10,8 ± 4,0**	10,5 ± 4,2
Снижение мотивации	10,8 ± 4,0	9,6 ± 3,8*	10,7 ± 4,1	10,7 ± 4,0
Физическая астения	10,1 ± 3,5	9,7 ± 3,8	10,4 ± 3,8	9,4 ± 3,5*
Психическая астения	10,4 ± 4,4	9,3 ± 3,7*	10,5 ± 3,9	10,2 ± 4,0

Примечание. Различия достоверны при сравнении внутри групп до и после лечения: \* $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

**Таблица 3.** Средние показатели по таблице Шульте у обследуемых групп в динамике (с)

Раздел шкалы	1 группа		2 группа	
	исходно	через 3 месяца	исходно	через 3 месяца
1	43,4 ± 24,3	34,8 ± 8,9*	43,1 ± 22,3	41,1 ± 20,3**
2	45,6 ± 25,1	35,9 ± 9,4*	42,1 ± 23,0	37,8 ± 12,6*
3	47,3 ± 27,3	34,9 ± 9,9*	46,4 ± 25,1	43,3 ± 22,1**
4	39,9 ± 14,3	36,0 ± 8,9	41,7 ± 20,8	39,4 ± 15,6
5	40,6 ± 21,6	36,2 ± 9,0*	43,3 ± 23,3	40,9 ± 20,3**
Эффективность	42,7 ± 20,1	35,5 ± 8,9*	43,6 ± 21,1	40,7 ± 19,6**

Примечание. Различия достоверны при сравнении внутри групп до и после лечения: \* $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

**Таблица 4.** Результаты тестов «запоминание пар слов» и «запоминание пар фраз» у обследуемых в динамике (число слов)

Тест	1 группа		2 группа	
	исходно	через 3 месяца	исходно	через 3 месяца
Запоминание пар слов после 1 повторения	3,1 ± 1,7	4,1 ± 1,7*	3,1 ± 1,7	3,5 ± 1,9*
Запоминание пар слов после 2 повторений	3,6 ± 1,6	4,4 ± 1,7*	3,7 ± 1,6	3,9 ± 1,7**
Запоминание пар фраз после 1 повторения	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,6
Запоминание пар фраз после 2 повторений	1,4 ± 0,4	1,9 ± 0,4*	1,4 ± 0,4	1,7 ± 0,5*

Примечание. Различия достоверны при сравнении внутри групп до и после лечения: \* $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

### **Обсуждение результатов**

В основе патогенеза тиннитуса могут лежать такие факторы, как: 1) изменения в периферическом отделе слухового анализатора (теория спонтанной отоакустической эмиссии, теория «края», дискордантная теория); 2) изменение в центральном отделе слухового анализатора (теория дорзального слухового ядра, теория перекрестных связей, теория слуховой пластичности);

3) изменения в соматосенсорной зоне; 4) изменения в лимбической и вегетативной нервной системе; 5) нейротрансмиттерные нарушения [1, 5].

По данным ряда современных исследователей, при тиннитусе слуховая система вовлекается в процессы, протекающие в центральных ее отделах, а не сопровождаются только морфологическими изменениями в улитке [6]. Этиопатогенетическая сущность ушного шума представлена усиленной спонтанной активностью нейронов в слуховой коре головного мозга с параллельной гиперсинхронизацией нейрональной активности в слуховой системе.

Основываясь на том, что субъективный ушной шум является следствием морфофункциональных нарушений в слуховой системе, новое направление получают исследования по лечению ушного шума с применением нейропротективных препаратов [2]. Уменьшение сенсорной гиперактивности с оптимизацией работы нейронных сетей позволяет более эффективно реализовать механизмы нейропластичности. Такими свойствами обладают лекарственные препараты, оказывающие метаболический и нейропротективный эффект на центральную нервную систему [7, 8]. Цитиколин – препарат, обеспечивающий нейропротекцию и нейрорепарацию за счет мультимодальности влияния на нейромедиаторный баланс. Происходит усиление синтеза ацетилхолина, рост уровня норадреналина в коре и гипоталамусе, дофамина в полосатом теле и серотонина в коре, полосатом теле и гиппокампе. Этим подчеркивается

его преимущество перед рядом ноотропных препаратов [9].

Плейотропность действия цитиколина представлена восстановлением целостности нейрональных мембран, снижением активности фосфолипазы, препятствием развития апоптоза. Усиленный процесс нейро- и ангиогенеза обеспечивает механизмы нейропластичности, потенцируя регенерацию [10]. Данный препарат зарекомендовал себя эффективным средством при широком спектре заболеваний нервной системы: умеренных когнитивных расстройствах, астеническом симптомокомплексе, лечении хронических сосудистых заболеваний мозга и вертебрально-базилярной недостаточности. Когнитивные нарушения и астенический синдром являются наиболее частыми проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии, которые во многом определяют тяжесть состояния пациентов, служат важнейшими диагностическими критериями и удобными ориентирами для оценки динамики заболевания и эффективности терапии [11]. Память, внимание, ориентация и другие высшие психические функции напрямую зависят от нейрональной передачи импульсов, ухудшающиеся при повреждении мембран. Реализация мембраностабилизирующего и антиоксидантного эффектов цитиколина способствует регрессу когнитивного диссонанса, что сопровождается уменьшением сопутствующих эмоционально-аффективных и поведенческих расстройств [12, 13].

### **Заключение**

Применение в комплексной терапии цитиколина с гипотензивной и гиполипидемической терапией у коморбидных пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и артерий головного мозга на фоне гипертонической болезни позволяет достичь более выраженного регресса актуального и умеренного тиннитуса, сопровождающегося оптимизацией нейровегетативного статуса и улучшением когнитивных функций.

## Литература / References

- 1 Kolpakova E.V., ZHade S.A., Kurinnaya E.A. i dr. SHum v ushah: diagnosticheskie paralleli // Innovacionnaya medicina Kubani. – 2018. – № 4 (12) . – S. 44–52.
- 2 McCormack A, Edmondson-Jones M, Somerset S, Hall D. A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity // Hear Res. – 2016. – № 337. – P. 70–79.
- 3 Scherer RW. Effect of Tinnitus Retraining Therapy vs Standard of Care on Tinnitus-Related Quality of Life A Randomized Clinical Trial // JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. – 2019. – № 145 (7). – P. 597–608.
- 4 Gunenkov A.V., Kosyakov S.YA. Sub"ektivnyj ushnoj shum. Sovremennye predstavleniya o lechenii // Vestnik otolaringologii. – 2014. – № 3. – S. 72–75.
- 5 Kolesnikov V.N., Anohin E.A., Lapin M.A. Sub"ektivnyj ushnoj shum // Glavnyj vrach. – 2017. – № 2. – S. 22–24.
- 6 Chari DA, Limb CJ. Tinnitus // Med Clin N Am. – 2018. – № 102 (6). – P. 1081–1093.
- 7 Antipenko E.A., Erohina M.N., Kadyko A.S. Vozможности kompleksnoj nejrometabolicheskoy terapii u komorbidnogo pacienta s hronicheskoy ishemiej golovnogo mozga // Nervnye bolezni. – 2019. – № 4. – S. 16–19.
- 8 Vorob'eva O.V. Vozможности nootropnoj terapii pri cerebral'noj mikroangiopatii // Nervnye bolezni. – 2019. – № 1. – S. 47–52.
- 9 Solov'eva E.YU., Karneev A.N., CHEkanov A.V. i dr. Issledovanie membranoprotektivnogo potentsiala kombinacii preparatov 2-etil-6-metil-3-oksipiridina sukcinata i citikolina // ZHurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. – 2018. – № 118 (1). – S. 18–22.
- 10 Roohi-Azizi M, Arabzadeh S, Amidfar M, Salimi S, Zarindast MR, Talaei A, Akhondzadeh S. Citicoline Combination Therapy for Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // Clin Neuropharmacol. – 2017. – № 40 (1). – P. 1–5.
- 11 Maksimova M.YU., SHalimanova E.V. Obzor simpoziuma «Arterial'naya gipertoniya i cerebrovaskulyarnaya patologiya» na III Nacional'nom kongresse «Kardionevrologiya» // Nervnye bolezni. – 2019. – № 1. – S. 40–46.
- 12 Zueva I.B., Krivonosov D.S., Buch A.V. i dr. Vozможности terapii kognitivnyh narushenij u pacientov s metabolicheskim sindromom // ZHurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. – 2018. – № 118 (5). – S. 18–22.
- 13 Mashin V.V., Belova L.A., Bahtogarimov I.R., Bergel'son T.M., SHarafutdinova R.R. Mnogocentrovaya nablyudatel'naya programma po ocenke effektivnosti preparata rekognan (citikolin) v korrekcii kognitivnyh narushenij u pacientov s hronicheskoy cerebrovaskulyarnoj patologiej // ZHurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. – 2017. – № 117 (8). – S. 39–43.

## Авторская справка

**Кузьмина Татьяна Михайловна**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

**Владимирова Татьяна Юрьевна**

кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии имени академика И.Б. Солдатова, Самарский государственный медицинский университет, самара, Россия

**Качковский Михаил Аркадьевич,**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

**Мельников Константин Николаевич**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

**Селезнев Алексей Владимирович**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

**Зацепин Александр Сергеевич**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

**Сырцова Елена Юрьевна**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

Статья поступила 16.09.2020  
Одобрена после рецензирования 30.09.2020  
Принята в печать 11.10.2020

Received September, 16<sup>th</sup> 2020  
Approved after reviewing September, 30<sup>th</sup> 2020  
Accepted for publication October, 11<sup>th</sup> 2020