

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

— 49 (2) • 2021 —

Вклад полиморфизма генов *AGT*, *GNB3*,  
*MTHFR*, *MTRR*, *AngE*, *PPARα* в развитие  
маскированной артериальной  
гипертензии у пациентов низкого  
и умеренного сердечно-сосудистого риска

Новая русскоязычная версия опросника  
DS14-RU: оценка надежности и валидности

Роль тиреостатической терапии в лечении  
пациентов с сердечной недостаточностью  
на фоне сочетания ишемической болезни  
сердца и тиреотоксикоза

Ортостатическая гипотония при  
артериальной гипертензии у пациентов  
60 лет и старше: взаимосвязь с артериальной  
жесткостью и синдромом старческой астении

Растворимый рецептор подавления  
туморогенности второго типа (sST2) –  
потенциальный биомаркер положительных  
результатов применения сердечной  
ресинхронизирующей терапии и модуляции  
сердечной сократимости у больных  
хронической сердечной недостаточностью

Кардиальные причины смерти в Москве  
и Московской области

Клиническая характеристика и лечение  
амбулаторных пациентов с хронической  
сердечной недостаточностью в Московской  
области

Желудочковые нарушения ритма сердца  
у пациента с синдромом обструктивного  
апноэ сна и их эффективное  
немедикаментозное лечение

ТЕМА НОМЕРА:

КАРДИОЛОГИЯ

# АЛЪМАНАХ

## КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал  
Издается с 1998 г.  
Периодичность – 8 выпусков в год  
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский  
областной научно-исследовательский  
клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 49 • № 2 • 2021

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Глезер Мария Генриховна**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

### Заместитель главного редактора

**Какорина Екатерина Петровна**, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Почетный член редколлегии: **Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

**Баркан Ариель**, д-р мед. наук, профессор, медицинский факультет, отдел метаболизма, эндокринологии и диабета отделения нейрохирургии Мичиганского университета, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета (Энн-Арбор, США)

**Белоусова Елена Александровна**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

**Богачев-Прокофьев Александр Владимирович**, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск, Россия)

**Брагин Анатолий Григорьевич**, д-р биол. наук, научный сотрудник Центра по эпилепсии, отделение неврологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США)

**Бухфельдер Михаэль**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Университетской клиники г. Эрланген (Эрланген, Германия)

**Васюк Юрий Александрович**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО ИГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

**Вольфенбюттель Брюс**, д-р мед. наук, профессор, руководитель Департамента эндокринологии Университетского медицинского центра Гронингена (Гронинген, Нидерланды)

**Голухова Елена Зеликовна**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

**Густина Андреа**, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов, профессор кафедры эндокринологии, Университет Вита Салюте Сан-Раффаэле (Милан, Италия)

**Давыдов Михаил Михайлович**, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, зав. кафедрой онкологии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

**Де Херт Стефан**, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии, профессор кафедры анестезиологии и периперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

**Добрынина Лариса Анатольевна**, д-р мед. наук, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва, Россия)

**Драпкина Оксана Михайловна**, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

**Киров Михаил Юрьевич**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Архангельск, Россия)

**Кушлинский Николай Евгеньевич**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

### Ответственный редактор

**Парпара Олеся Анатольевна** (Москва, Россия)

**Литвинов Рустем Игоревич**, д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

**Лобзин Юрий Владимирович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

**Майр Йоханнес**, д-р мед. наук, профессор, консультант по детской хирургии отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель, Швейцария)

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

**Молочков Антон Владимирович**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

**Мурешану Дафин Ф.**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой и клиникой неврологии медицинского факультета Медико-фармацевтического университета г. Клуж-Напока (Клуж-Напока, Румыния)

**Наймарк Олег Борисович**, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией физических основ прочности ИМСС Уро РАН – филиал ПОИЦ Уро РАН (Перль, Россия)

**Нероев Владимир Владимирович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

**Овезов Алексей Мурадович**, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

**Пономаренко Геннадий Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России (Санкт-Петербург, Россия)

**Райниш Уолтер**, д-р мед. наук, отделение гастроэнтерологии и гепатологии отдела внутренних болезней № 3 Венского медицинского университета (Вена, Австрия)

**Романко Юрий Сергеевич**, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

**Шахова Наталия Михайловна**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофотоники, отдел радиофизических методов в медицине, отделение нелинейной динамики и оптики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИПФ РАН» (Нижегород, Россия)

**Шишачкая Екатерина Игоревна**, профессор РАН, д-р биол. наук, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хемоавтотрофного биосинтеза Института биофизики Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Россия)

**Ян Чи**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Шанхайский университет Цзяо Тун (Шанхай, Китай)

## Содержание

### Оригинальные статьи

Шлевков Н.Б., Гаспарян А.Ж., Жамбеев А.А.,  
Салами Х.Ф., Гусева Е.В., Тарасовский Г.С., Шарф Т.В.,  
Стукалова О.В., Гупало Е.М., Миронова Н.А.,  
Скворцов А.А., Голицын С.П.

**Растворимый рецептор подавления туморогенности  
второго типа (sST2) – новый потенциальный  
биомаркер положительных результатов применения  
сердечной ресинхронизирующей терапии  
и модуляции сердечной сократимости у больных  
хронической сердечной недостаточностью** ..... 99

Пушкарев Г.С., Мацкеплишвили С.Т., Кузнецов В.А.

**Новая русскоязычная версия опросника DS14-RU:  
оценка надежности и валидности** ..... 113

Чернявская Т.К., Глезер М.Г.

**Клиническая характеристика и лечение  
амбулаторных пациентов с хронической сердечной  
недостаточностью в Московской области** ..... 125

Пащенко Е.В., Чесникова А.И., Терентьев В.П.,  
Кудинов В.И., Ланкина М.С., Матвейчук Л.С.

**Роль тиреостатической терапии в лечении  
пациентов с сердечной недостаточностью на  
фоне сочетания ишемической болезни сердца  
и тиреотоксикоза** ..... 132

Козиолова Н.А., Чернявина А.И.

**Вклад полиморфизма генов AGT, GNB3, MTHFR,  
MTRR, ApoE, PPARα в развитие маскированной  
артериальной гипертензии у пациентов низкого  
и умеренного сердечно-сосудистого риска** ..... 142

Самородская И.В., Какорина Е.П.

**Кардиальные причины смерти в Москве  
и Московской области** ..... 149

Лузина А.В., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н.,  
Лысенков С.Н., Котовская Ю.В., Ерусланова К.А.

**Ортостатическая гипотония при артериальной  
гипертензии у пациентов 60 лет и старше:  
взаимосвязь с артериальной жесткостью  
и синдромом старческой астении** ..... 157

### Клинические наблюдения

Пальман А.Д., Аксельрод А.С.

**Желудочковые нарушения ритма сердца у пациента  
с синдромом обструктивного апноэ сна и их  
эффективное немедикаментозное лечение** ..... 165

### Спецрубрика: COVID-19

Струтынская А.Д., Кошурников Д.С., Тюрин И.Е.,  
Карнаушкина М.А.

**Оценка взаимосвязи рентгенологических  
изменений и степени тяжести заболевания  
у пациентов с новой коронавирусной инфекцией  
COVID-19** ..... 171

Подписной индекс 81988

Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе

Российского индекса научного цитирования

(РИНЦ): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

© 2021 ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского

[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505 (print)

ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе  
по надзору в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций.  
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит  
в перечень рецензируемых научных изданий,  
в которых должны быть опубликованы основные  
научные результаты диссертаций на соискание  
ученой степени кандидата наук, на соискание  
ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).

Шифры научных специальностей:

14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки)

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские  
науки)

14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки)

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия  
(медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-  
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-  
жение каким-либо способом статей и иллюстра-  
ций допускается только с письменного разреше-  
ния редакции.

**Адрес редакции:**

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8

Тел.: +7 (495) 688 32 41

E-mail: [o\\_paparara@monikiweb.ru](mailto:o_paparara@monikiweb.ru)

[www.almclinmed.ru](http://www.almclinmed.ru)

# ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional  
Research and Clinical Institute (MONIKI),  
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 49 • Number 2 • 2021

---

## EDITOR-IN-CHIEF

**Maria G. Glezer**, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

## Deputy Chief Editor

**Ekaterina P. Kakorina**, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

## Managing Editor

**Olesya A. Parpara** (Moscow, Russia)

## EDITORIAL BOARD

Honourable Member: **Nikolay R. Paleev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

**Ariel L. Barkan**, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery, Department of Medicine, Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Neurosurgery, Co-director of Pituitary and Neurosurgery Center, University of Michigan (Ann Arbor, USA)

**Elena A. Belousova**, MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology, Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

**Alexandr V. Bogachev-Prokophiev**, MD, PhD, Head of Center of the New Surgical Technologies of NMRC named after E.N. Meshalkin (Novosibirsk, Russia)

**Anatol J. Bragin**, PhD, Epilepsy Center, Department of Neurology, University of California (Los Angeles, USA)

**Michael Buchfelder**, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurosurgery, University Hospital Erlangen (Erlangen, Germany)

**Yury A. Vasyuk**, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD (Moscow, Russia)

**Bruce H.R. Wolffenbuttel**, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism, Head of Department of Endocrinology, University Medical Center Groningen (Groningen, Netherlands)

**Elena Z. Golukhova**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of A.N. Bakulev NMRC (Moscow, Russia)

**Andrea Giustina**, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology, Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

**Mikhail M. Davydov**, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Head of Chair of Oncology, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

**Stefan De Hert**, MD, PHD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine, Ghent University (Ghent, Belgium)

**Larisa A. Dobrynina**, MD, PhD, Head of the 3<sup>rd</sup> Department of Neurology, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

**Oksana M. Drapkina**, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of NMRC (Moscow, Russia)

**Mikhail Yu. Kirov**, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

**Nikolay E. Kushlinski**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

**Rustem I. Litvinov**, MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania (Philadelphia, USA)

**Yurii V. Lobzin**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Scientific and Clinical Center of Children's Infections (Saint Petersburg, Russia)

**Johannes Mayr**, MD, Professor of Pediatric Surgery, Department of Pediatric Surgery, University Children's Hospital Basel (Basel, Switzerland)

**Galina A. Mel'nichenko**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

**Anton V. Molochkov**, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Dermatovenereology and Dermato-Oncology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

**Dafin F. Muresanu**, MD, PhD, MBA, FANA, Professor, Chairman of the Neurosciences Department, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca (Cluj-Napoca, Romania)

**Oleg B. Naimark**, ScD in Phys.-Math., Professor, Head of Laboratory of Physical Foundation of Strength, Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Perm, Russia)

**Vladimir V. Neroev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Helmholtz Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

**Alexey M. Ovezov**, MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, Head of Chair of Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

**Gennadiy N. Ponomarenko**, MD, PhD, Professor, General Director of Federal Research Center of Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social Protection (Saint Petersburg, Russia)

**Walter Reinisch**, MD, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna (Vienna, Austria)

**Yury S. Romanko**, MD, PhD, Professor, Chair of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institut of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

**Natalia M. Shakhova**, MD, PhD, Leading Research Fellow, Biophotonics Laboratory, IAP RAS (Nizhny Novgorod, Russia)

**Ekaterina I. Shishatskaya**, Professor of Russ. Acad. Sci., ScD in Biology, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Chemoautotrophic Biosynthesis, Biophysics Institute of the Siberian Branch of the RAS (Krasnoyarsk, Russia)

**Chi Yang**, DDS, PhD, Professor, Head of Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, PRC)

## Content

### Articles

*N.B. Shlevkov, A.Zh. Gasparyan, A.A. Zhambeev,*

*H.F. Salami, E.V. Guseva, G.S. Tarasovskiy, T.V. Sharf,*

*O.V. Stukalova, E.M. Gupalo, N.A. Mironova,*

*A.A. Skvortsov, S.P. Golitsyn*

**Soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2),  
a new potential biomarker of response to cardiac  
resynchronization therapy and cardiac contractility  
modulation in patients with chronic heart failure** ..... 99

*G.S. Pushkarev, S.T. Matskeplishvili, V.A. Kuznetsov*

**The new Russian language version of the DS14-RU  
questionnaire: reliability and validity assessment** ..... 113

*T.K. Chernyavskaya, M.G. Glezer*

**Clinical characteristics and treatment of outpatients  
with chronic heart failure in the Moscow Region** ..... 125

*E.V. Pashchenko, A.I. Chesnikova, V.P. Terentyev,*

*V.I. Kudinov, M.S. Lankina, L.S. Matveychuk*

**The role of thyrostatic agents in the treatment of chronic  
heart failure patients with comorbid coronary artery  
disease and thyrotoxicosis** ..... 132

*N.A. Koziolova, A.I. Chernyavina*

**The contribution of the AGT, GNB3, MTHFR, MTRR,  
ApoE, and PPAR $\alpha$  polymorphisms to the development of  
masked arterial hypertension in patients with low  
and moderate cardiovascular risk** ..... 142

*I.V. Samorodskaya, E.P. Kakorina*

**Cardiac causes of death in Moscow  
and Moscow Region** ..... 149

*A.V. Luzina, N.K. Runikhina, O.N. Tkacheva,*

*S.N. Lysenkov, Yu.V. Kotovskaya, K.A. Eruslanova*

**Orthostatic hypotension in patients of 60 years and  
older with arterial hypertension: an association between  
arterial stiffness and frailty** ..... 157

### Clinical Cases

*A.D. Palman, A.S. Akselrod*

**Ventricular arrhythmias in a patient with obstructive  
sleep apnea syndrome and its effective non-  
pharmaceutical treatment** ..... 165

### Special Section: COVID-19

*A.D. Strutynskaya, D.S. Koshurnikov, I.E. Tyurin,*

*M.A. Karnaukhkina*

**Evaluation of an association of radiological findings  
and severity of the disease in patients with the new  
coronavirus infection (COVID-19)** ..... 171

Subscription index 81988  
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific  
Citation (RISC): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

© 2021 MONIKI  
[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505 (print)  
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for  
Supervision in the Sphere of Telecom, Information  
Technologies and Mass Communications. Registra-  
tion certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on  
December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is  
included in the List of leading referred journals, re-  
commended by VAK (Higher Attestation Committee)  
for publication of scientific results of dissertations for  
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible  
for claims made in the advertisements published in  
the journal.

All articles published in this journal are protected by  
copyright, which covers the exclusive rights to repro-  
duce and distribute the article. No material published  
in this journal may be reproduced photographically  
or stored on microfilm, in electronic data base, on  
video discs, etc., without first obtaining written  
permission from the publisher (respective of the  
copyright owner if other than MONIKI).

### Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,  
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,  
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41  
E-mail: [o\\_parpara@monikiweb.ru](mailto:o_parpara@monikiweb.ru)  
[www.almclinmed.ru](http://www.almclinmed.ru)



Оригинальная статья

# Растворимый рецептор подавления туморогенности второго типа (sST2) – новый потенциальный биомаркер положительных результатов применения сердечной ресинхронизирующей терапии и модуляции сердечной сократимости у больных хронической сердечной недостаточностью

Шлевков Н.Б.<sup>1</sup> • Гаспарян А.Ж.<sup>1</sup> • Жамбеев А.А.<sup>1</sup> • Салами Х.Ф.<sup>1</sup> • Гусева Е.В.<sup>1</sup> • Тарасовский Г.С.<sup>1</sup> • Шарф Т.В.<sup>1</sup> • Стукалова О.В.<sup>1</sup> • Гупало Е.М.<sup>1</sup> • Миронова Н.А.<sup>1</sup> • Скворцов А.А.<sup>1</sup> • Голицын С.П.<sup>1</sup>

**Обоснование.** По данным многочисленных исследований, от 30 до 50% пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) оказываются невосприимчивы к применению сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) и модуляции сердечной сократимости (МСС), несмотря на тщательный отбор больных в соответствии с существующими рекомендациями. Представляет интерес изучение нейрорганизмов, отражающих процессы напряжения (NT-proBNP) и фиброза (sST2) миокарда, в качестве возможных дополнительных маркеров ответа больных ХСН на применение устройств СРТ и МСС.

**Цель** – изучить возможности использования у пациентов с ХСН биомаркеров NT-proBNP и sST2 в комбинации с параметрами трансэхокардиальной эхокардиографии (ЭхоКГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием для прогнозирования положительного ответа на применение устройств СРТ и МСС.

**Материал и методы.** В исследование включен 51 пациент (41 мужчина, 10 женщин, средний возраст составил  $58 \pm 12$  лет (от 26 до 79 лет)) с постинфарктным кардиосклерозом ( $n = 22$ ) или ишемической кардиомиопатией ( $n = 29$ ), снижением фракции выброса левого желудочка менее 35% и признаками ХСН II–III функционального класса по NYHA, у которых в течение не менее 3 месяцев проводилась оптимальная медикаментозная терапия. Обследование пациентов включало проведение ЭхоКГ, МРТ

сердца с контрастированием, а также определение значений биомаркеров NT-proBNP и sST2. По окончании обследования 39 больным были имплантированы СРТ, 12 – МСС. По результатам проспективного наблюдения на протяжении 18–24 месяцев с помощью методов однофакторного, многофакторного и ROC-анализа проведен поиск предикторов ответа на применение каждого типа устройств.

**Результаты.** Признаки положительного ответа на применение СРТ-устройств с функцией дефибриллятора (СРТ-Д) регистрировались у 21 (54%) пациента, на использование МСС – у 7 (58%) больных. По итогам многофакторного анализа, предикторами такого ответа на применение СРТ-Д были: 1) значение sST2 < 50 нг/мл, 2) значение NT-proBNP < 3900 пг/мл, 3) наличие в левом желудочке менее 3 сегментов с фиброзом (по МРТ сердца) и 4) передне-задний размер левого предсердия < 4,8 см (по ЭхоКГ). Наличие 2 из 4 вышеперечисленных признаков позволяло прогнозировать положительный ответ на применение СРТ с точностью 87% (чувствительность 90%, специфичность 83%). Предикторами положительного ответа больных на применение МСС служили: 1) значение sST2 < 30 нг/мл, 2) конечно-диастолический размер левого желудочка < 78 мм (по ЭхоКГ), 3) возраст < 56 лет, 4) значение индекса массы тела < 27 кг/м<sup>2</sup>. Наличие 2 из 4 признаков позволяло прогнозировать положительный ответ на применение МСС с точностью 92% (чувствительность 86%, специфичность 100%).

**Заключение.** Единственным универсальным маркером отклика больных ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка на применение обоих типов устройств были исходные значения sST2 (< 50 нг/мл для СРТ-Д и < 30 нг/мл для МСС). Это указывает на потенциальную возможность повышения эффективности вышеописанных методов при их применении в более ранние сроки от дебюта заболевания, а также после достижения максимально возможной компенсации явлений ХСН у данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** биомаркеры, NT-proBNP, sST2, хроническая сердечная недостаточность, сердечная ресинхронизирующая терапия, модуляция сердечной сократимости, прогнозирование

**Для цитирования:** Шлевков НБ, Гаспарян АЖ, Жамбеев АА, Салами ХФ, Гусева ЕВ, Тарасовский ГС, Шарф ТВ, Стукалова ОВ, Гупало ЕМ, Миронова НА, Скворцов АА, Голицын СП. Растворимый рецептор подавления туморогенности второго типа (sST2) – новый потенциальный биомаркер положительных результатов применения сердечной ресинхронизирующей терапии и модуляции сердечной сократимости у больных хронической сердечной недостаточностью. Альманах клинической медицины. 2021;49(2):99–112. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-025.

Поступила 22.04.2021; доработана 27.04.2021; принята к публикации 30.04.2021; опубликована онлайн 26.05.2021



**Х**роническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из основных причин заболеваемости и смертности населения развитых стран мира [1]. Несмотря на заметные успехи лекарственной терапии ХСН [1–4], значительная часть этих больных нуждается в дополнительном применении немедикаментозных методов лечения, среди которых важную роль играет имплантация устройств сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) и модуляторов сердечной сократимости (МСС). Как показали многочисленные исследования, от 30 до 50% пациентов с ХСН оказываются невосприимчивы к применению устройств СРТ и МСС [1, 5–7], даже после тщательного отбора таких больных в соответствии с существующими критериями. В последние годы активно исследуются структурные, электрофизиологические особенности больных ХСН, лежащие в основе их положительной реакции либо, напротив, резистентности к применению устройств СРТ [8–12]. А механизмы наличия или отсутствия положительной реакции миокарда больных ХСН на использование устройств МСС практически не изучены.

Современное ведение больных ХСН фактически немыслимо без регулярного контроля уровня нейрого르몬ов крови [13–15], из которых наиболее подробно исследован N-концевой

фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (англ. N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor, NT-proBNP). Внимание ученых сосредоточено на растворимом рецепторе подавления туморогенности второго типа (англ. suppression of tumorigenicity 2, sST2) как дополнительного, а нередко и альтернативного биомаркера для оценки прогноза больных ХСН и мониторинга их состояния. В отличие от NT-proBNP, биомаркера напряжения миокарда предсердий и желудочков [13, 14], sST2 косвенно отражает эффективность работы кардиопротективной сигнальной системы организма, противостоящей процессам ремоделирования сердца [13–16].

Цель настоящего исследования – изучить возможности использования у пациентов с ХСН биомаркеров NT-proBNP и sST2 в комбинации с параметрами трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием для прогнозирования положительного ответа на применение устройств СРТ и МСС.

## Материал и методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное открытое клиническое исследование. Началом наблюдения за пациентами

**Шлевков Николай Борисович** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-1860>  
✉ 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 150 44 19. E-mail: [nik.shlevkov@inbox.ru](mailto:nik.shlevkov@inbox.ru)

**Гаспарян Арменуи Жораевна** – аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-6505>. E-mail: [doctor\\_gasparyan@inbox.ru](mailto:doctor_gasparyan@inbox.ru)

**Жамбеев Азамат Амурбиевич** – аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3550-6111>. E-mail: [azhambееv@yandex.ru](mailto:azhambееv@yandex.ru)

**Салами Хуссейн Фаез** – врач сердечно-сосудистый хирург 7-го «а» клинического отделения Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9751-7767>. E-mail: [husein\\_salami@mail.ru](mailto:husein_salami@mail.ru)

**Гусева Елена Владимировна** – аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6500-3649>. E-mail: [gev1994@list.ru](mailto:gev1994@list.ru)

**Тарасовский Геннадий Сергеевич** – врач-кардиолог 7-го «а» клинического отделения Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2143-8912>. E-mail: [gena80@yandex.ru](mailto:gena80@yandex.ru)

**Шарф Татьяна Владимировна** – науч. сотр. Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1993-9264>. E-mail: [tsharf@rambler.ru](mailto:tsharf@rambler.ru)

**Стукалова Ольга Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела томографии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>. E-mail: [olgastukalova@mail.ru](mailto:olgastukalova@mail.ru)

**Гупало Елена Михайловна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0063-5474>. E-mail: [eleno4ka\\_g@mail.ru](mailto:eleno4ka_g@mail.ru)

**Миронова Наталия Александровна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0063-5474>. E-mail: [mirona01@mail.ru](mailto:mirona01@mail.ru)

**Скворцов Андрей Александрович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2712-927X>. E-mail: [skvortsov00@yandex.ru](mailto:skvortsov00@yandex.ru)

**Голицын Сергей Павлович** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9913-9974>. E-mail: [golitsyn@mail.ru](mailto:golitsyn@mail.ru)

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России; 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, Российская Федерация



считалась дата имплантации устройств, выбранных для лечения ХСН: СРТ или МСС. Через 6, 10–12 и 18–24 месяца после имплантации устройств у всех больных оценивали общее состояние, врачом-кардиологом проводились клинический осмотр и опрос, тест 6-минутной ходьбы, выполняли определение класса ХСН, оценку наличия и выраженности застойных явлений в легких, определение уровня биомаркеров крови (NT-proBNP и sST2), запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, трансторакальную ЭхоКГ, а также проверку параметров работы имплантированных устройств. Критериями положительных результатов применения устройств СРТ и МСС были уменьшение конечно-систолического объема левого желудочка (ЛЖ) по ЭхоКГ на 15% и более через 6 месяцев наблюдения [7, 16] по сравнению с его исходным значением, а также отсутствие декомпенсаций ХСН в течение данного периода времени.

При обнаружении любых клинических проявлений декомпенсации ХСН выполняли внеочередной осмотр больных с оценкой их клинического статуса и детализацией работы имплантированных устройств по данным их интеррогирования, трансторакальную ЭхоКГ, рентгенографию органов грудной клетки, а при необходимости – внеочередное определение уровня биомаркеров (NT-proBNP и sST2).

По результатам осмотра в каждом конкретном случае решался вопрос о целесообразности госпитализации для коррекции лекарственной терапии. По результатам наблюдения оценивали признаки исследования: промежуточные (наличие признаков ответа на применение устройств СРТ или МСС, возникновение декомпенсации ХСН и жизнеугрожающих желудочковых тахикардий) и конечные (смерть пациента от сердечных причин (внезапная смерть, декомпенсация ХСН), окончание наблюдения в течение 24 месяцев).

#### Критерии соответствия

Критериями включения пациентов в исследование служили наличие структурного поражения миокарда ишемической либо неишемической этиологии со значительным снижением сократительной функции сердца (значения фракции выброса (ФВ) ЛЖ менее 35% по данным трансторакальной ЭхоКГ) и клиническими признаками ХСН II–III функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация).

В исследование не включались пациенты, у которых ХСН была следствием врожденных либо приобретенных пороков сердца, больные

с декомпенсированной ХСН (IV ФК по NYHA), неконтролируемой артериальной гипертензией, высокой легочной гипертензией (значения систолического давления в легочной артерии более 100 мм рт. ст.), острой соматической патологией (острый инфаркт миокарда, острый миокардит, острые инфекционные заболевания и др.), пациенты, нуждающиеся в реваскуляризации миокарда в связи с наличием стенокардии напряжения III–IV ФК или стенокардии покоя, с тяжелой сопутствующей патологией, в том числе тяжелой печеночной и почечной недостаточностью (снижение скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), гипертонией, а также с онкологическими заболеваниями и другими состояниями, которые могли бы помешать участию пациента в исследовании.

Из исследования исключались пациенты, имеющие противопоказания к проведению МРТ сердца с контрастированием (наличие ранее имплантированных устройств, кроме совместимых с МРТ приборов, наличие механических клапанов сердца, клаустрофобии, аллергии на йод или контрастные препараты и др.), а также больные, имеющие противопоказания к имплантации устройств СРТ с функцией дефибриллятора (СРТ-Д) или МСС.

#### Условия проведения

Исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

#### Описание медицинского вмешательства

Обследование пациентов включало определение значений биомаркеров крови NT-proBNP и sST2, проведение стандартной 12-канальной ЭКГ, трансторакальной ЭхоКГ и МРТ сердца с контрастированием наряду с использованием других методов стандартного клинико-инструментального и лабораторного обследования.

Определение значений указанных биомаркеров выполняли в отделе нейрогуморальных и иммунологических исследований НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, для чего у всех включенных в исследование пациентов проводили забор крови из локтевой вены с последующим центрифугированием. Концентрации NT-proBNP определяли в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e 411 Roche/Hitachi (Япония) с помощью набора proBNP II Cobas (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Диапазон измерений NT-proBNP составил 5–35000 пг/мл. Концентрации sST2-рецептора определяли в плазме крови. После

центрифугирования в течение 15 минут со скоростью 2500 об/мин при температуре 4 °С пробы плазмы хранились при температуре -70 °С в микропробирках типа Eppendorf в объеме 500 мкл. Анализ выполняли на приборе Luminometer Photometer LMA 01 фирмы Beckman Coulter (450 нм) с помощью набора для количественного определения sST2 методом иммуноферментного анализа (Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Чувствительность метода составила 1,8 нг/мл.

Трансторакальную ЭхоКГ проводили с использованием М- и В-режимов при синхронной записи ЭКГ по стандартной методике, принятой в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. При использовании парастернального и верхушечного доступов исследовали размеры и объемы полостей сердца, систолическое давление в легочной артерии, толщину стенок ЛЖ, общую ФВ ЛЖ по методу Симпсона, а также наличие клапанных регургитаций.

Исследования МРТ сердца выполняли на сверхпроводящем томографе мощностью 1,5 Тесла (Siemens AG, Германия) с поверхностной радиочастотной катушкой для грудной клетки и синхронизацией с ЭКГ. Исследования проводили по стандартной методике, принятой в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова [12]. Контрастный препарат гадоверсетамид на основе гадолиния вводили внутривенно в дозе 0,15 ммоль (0,3 мл) на 1 кг массы тела пациента. Сканирование выполняли через 10–15 минут после инъекции. Помимо оценки морфологии и функции сердца проводили анализ распределения контрастного препарата в миокарде, выявляли участки его патологического накопления. Анализ изображений МРТ выполняли с использованием платформы сертифицированной программы CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Канада), оценивающей наличие, локализацию и выраженность накопления контрастного вещества в миокарде ЛЖ. По итогам анализа программа автоматически вычисляла количества (в граммах) и доли (в процентах) фиброза и частично жизнеспособного миокарда или так называемой серой зоны в ЛЖ.

#### Анализ в группах

Критериям включения и невключения в исследование соответствовал 51 пациент (40 мужчин и 11 женщин), средний возраст которых составил 56 лет (от 26 до 79 лет). По результатам обследования у 22 (43%) пациентов был диагностирован постинфарктный кардиосклероз, а у остальных

29 (57%) установлено наличие ишемической кардиомиопатии. Из них у 19 (37%) пациентов была диагностирована дилатационная кардиомиопатия, у 9 (18%) – декомпенсированное «гипертоническое сердце», у 1 (2%) – постмиокардитический кардиосклероз. Пациенты имели значения ФВ ЛЖ в диапазоне от 18 до 34% по данным ЭхоКГ, медиана ФВ ЛЖ составила 25% [23; 33]. У 24 больных был установлен II ФК ХСН, у 27 – III ФК по NYHA. Все пациенты, включенные в исследование, получали оптимальную медикаментозную терапию в соответствии с имеющимся заболеванием согласно клиническим рекомендациям [16]. Препараты различных лекарственных классов были распределены между больными следующим образом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II принимали 45 (88%) пациентов, бета-адреноблокаторы – 50 (98%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 48 (94%), петлевые диуретики – 47 (92%), дигоксин – 21 (41%).

Всем включенным в исследование пациентам в условиях продолжающейся медикаментозной терапии в соответствии с индивидуальными показаниями были имплантированы приборы для немедикаментозного лечения ХСН: СРТ-Д – 39 пациентам, устройства для проведения МСС – 12 больным. Пяти пациентам с МСС дополнительно были имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы по показаниям первичной или вторичной профилактики внезапной сердечной смерти.

#### Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен независимым Комитетом по вопросам этики в клинической кардиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (протокол № 230 заседания комитета от 30.10.2017). Исследование выполнялось на базе этого же учреждения, где проводили обследование, лечение и дальнейшее наблюдение включенных в него пациентов. До включения в исследование у всех его участников было получено письменное информированное согласие.

#### Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ Statistica 7.0



(StatSoft), SPSS 22.0 (Norman Nie, Hadlai Hull & Dale Bent, IBM), MedCalc 5.0 (MedCalc Software Ltd). Изучаемые параметры были обозначены в качестве медианы и интерквартильного размаха (25-го и 75-го перцентилей). Количество случаев в группах обозначали как *n*. Для сравнительного анализа признаков использовали непараметрические методы: U-тест Манна – Уитни для сравнения непрерывных величин и точный двусторонний тест Фишера для сравнения дискретных величин. Для выявления независимых предикторов возникновения аритмических событий применяли логистический вариант многофакторного регрессионного анализа признаков, для определения «отрезных» значений признаков, продемонстрировавших статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия между группами, – ROC-анализ с помощью построения характеристических кривых зависимости чувствительности и специфичности исследуемых признаков.

## Результаты

Объекты (участники) исследования

Характеристика групп больных с разными типами имплантированных устройств на момент начала проспективного наблюдения дана в табл. 1. Как видно из ее данных, пациентов группы СРТ отличали более высокие значения длительности комплексов QRS, а также частоты выявления блокады левой ножки пучка Гиса, что определяет показания к применению этого метода лечения. Кроме того, пациенты группы СРТ были значимо старше, чем больные с МСС: 61 [56; 69] и 45 [37; 56] лет соответственно, и имели более высокие исходные значения NT-proBNP – 2343 [1075; 3468] и 1110 [687; 2210] пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом значимых различий между указанными группами больных по характеру лекарственной терапии ХСН, размерам левых отделов сердца, значениям ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ, а также параметрам фиброзно-рубцового поражения миокарда по данным МРТ сердца с контрастированием выявлено не было.

Через 6 месяцев после включения в исследование уменьшение конечно-систолического объема ЛЖ по данным ЭхоКГ на 15% и более, принятое в качестве критерия положительного результата проводимого немедикаментозного лечения, отмечено у 21 (54%) из 39 больных группы СРТ и 7 (58%) из 12 пациентов группы МСС. Принимая во внимание имеющиеся различия между группами пациентов с имплантированными устройствами СРТ и МСС по ряду клинико-инструментальных и лабораторных показателей (см. табл. 1),

а также различные механизмы лечебного воздействия на больных ХСН, оказываемого данными приборами, анализ факторов, предрасполагающих к достижению положительных результатов применения каждого из типов устройств, проводился отдельно.

Основные результаты исследования

*Анализ клинико-инструментальных и лабораторных параметров, ассоциированных с положительными результатами применения сердечной ресинхронизирующей терапии у больных хронической сердечной недостаточностью*

Двадцать один больной с достигнутым эффектом от проведения СРТ по критериям ЭхоКГ сформировал группу «СРТ+», оставшиеся 18 пациентов вошли в группу «СРТ-».

Как показал однофакторный анализ (табл. 2), больные ХСН с наличием положительных результатов (группа «СРТ+»,  $n = 21$ ) применения устройств СРТ статистически значимо отличались от пациентов с отсутствием таковых (группа «СРТ-»,  $n = 18$ ) меньшей долей больных с III ФК ХСН по NYHA: 39 и 72% соответственно ( $p = 0,045$ ). В группе «СРТ+» в 3 раза реже встречались пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий (14 и 44% соответственно,  $p = 0,041$ ), и, как следствие, более редкой была потребность в постоянном приеме дигоксина (29 и 67% соответственно,  $p = 0,025$ ).

В то же время пациенты группы «СРТ-» имели более высокие концентрации NT-proBNP – 3607 [1367; 5171] пг/мл и sST2 – 50 [23; 69] нг/мл в плазме крови, большие размеры полости левого предсердия – 5,2 [4,9; 5,4] см и правого желудочка – 3,5 [2,7; 3,7] см по данным ЭхоКГ, а также большее количество сегментов стенки ЛЖ с фиброзом по данным МРТ сердца – 5 [3; 8] (все значения  $p < 0,05$ , см. табл. 2).

*Анализ клинико-инструментальных и лабораторных параметров, ассоциированных с положительными результатами применения модуляции сердечной сократимости*

Эффективность проведения МСС была подтверждена эхокардиографическими критериями у 7 больных, сформировавших группу «МСС+». Пять других больных вошли в группу «МСС-». Результаты сопоставления этих групп с помощью методов однофакторного и многофакторного анализа представлены в табл. 3. Пациенты группы «МСС+» отличались от группы «МСС-» более молодым возрастом: 39 [33; 51] и 57 [39; 65] лет соответственно ( $p = 0,045$ ), меньшей массой

**Таблица 1.** Характеристика пациентов исследуемых групп

Параметр	Группа	
	СРТ (n = 39)	МСС (n = 12)
<b>Клинические параметры</b>		
Возраст, годы*	61 [56; 69]	45 [37; 56]**
Пол (мужской / женский)	29/10	10/2
Наличие ПИКС, n (%)	21 (54)	3 (25)
Признаки ХСН II/III ФК, n (%)	17 (43) / 22 (57)	6 (50) / 6 (50)
Наличие ФП в анамнезе, n (%)	16 (40)	3 (25)
<b>Лекарственная терапия</b>		
иАПФ или АРА/АРНИ, n (%)	34 (87)	11 (92)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	39 (100)	11 (92)
АМКР, n (%)	36 (92)	12 (100)
Петлевые диуретики, n (%)	38 (97)	9 (75)
Дигоксин, n (%)	16 (40)	5 (42)
<b>Значения биомаркеров крови (исходно)*</b>		
NT-proBNP, пг/мл	2343 [1075; 3468]	1110 [687; 2210]**
sST2, нг/мл	26 [21; 50]	21 [20; 37]
<b>Данные ЭКГ (исходно)</b>		
Длительность QRS, мс*	180 [159; 192]	113 [106; 125]**
Наличие БЛНПГ, n (%)	34 (87)	2 (17)**
<b>Данные ЭхоКГ (исходно)*</b>		
ПЗР ЛП, см	4,9 [4,6; 5,2]	5,0 [4,4; 5,2]
КСР ЛЖ, см	6,2 [5,7; 6,8]	6,5 [5,8; 7,3]
КДР ЛЖ, см	7,3 [6,9; 7,8]	7,2 [7,0; 8,3]
СДЛА, мм рт. ст.	41 [35; 57]	30 [23; 33]**
ФВ ЛЖ, %	25 [24; 33]	26 [23; 30]
<b>Данные МРТ сердца с контрастированием (исходно)*</b>		
Масса миокарда, г	122 [97; 159]	100 [97; 130]
Масса фиброза, г	10,2 [5,1; 16,6]	6,5 [4,2; 8,2]
Масса «серой зоны», г	25,0 [20,8; 31,4]	25,3 [15,9; 29,1]
Количество сегментов ЛЖ с фиброзом	3 [1; 6]	1 [0; 3]

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА – антагонист рецепторов ангиотензина II, АРНИ – ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, МРТ – магнитно-резонансная томография, МСС – модулятор сердечной сократимости, ПЗР – передне-задний размер, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография

\* Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25%; 75%])

\*\*  $p < 0,05$  при сравнении групп СРТ и МСС

тела: 80 [69; 85] и 95 [89; 95] кг соответственно ( $p = 0,047$ ) и, как следствие, меньшим индексом массы тела (ИМТ): 25 [22; 27] и 32 [29; 33] кг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p = 0,041$ ). При этом пациенты группы «МСС» имели более высокие концентрации биомаркеров в плазме крови: NT-proBNP – 2340 [1110; 2930] пг/мл и sST2 – 41 [26; 49] нг/мл, большую длительность интервала QRS по ЭКГ – 125 [114; 135] мс, большие размеры левого предсердия – 5,2 [5,0; 5,4] см и большие размеры ЛЖ по данным ЭхоКГ: большой конечно-систолический

размер ЛЖ – 7,5 [7,2; 7,6] см, а также больший конечно-диастолический размер ЛЖ – 8,4 [8,2; 8,5] см (все значения  $p < 0,05$ , см. табл. 3). Обращало на себя внимание, что больные с наличием эффекта от применения СРТ и МСС и без такового не отличались друг от друга по исходным значениям ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ (см. табл. 2 и 3).

*Определение независимых признаков положительных результатов применения сердечной ресинхронизирующей терапии и модуляции сердечной*



**Таблица 2.** Результаты однофакторного и многофакторного сравнительного анализа клинико-инструментальных и лабораторных показателей в группах больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия (СРТ+) или отсутствия (СРТ-) эффекта от применения сердечной ресинхронизирующей терапии

Параметр	Группа		Значение <i>p</i>	
	СРТ+ (n = 21)	СРТ- (n = 18)	однофакторный анализ	многофакторный анализ
<b>Клинические показатели</b>				
Признаки ХСН II/III ФК, n (%)	13 (61) / 8 (39)	5 (28) / 13 (72)	0,045**	> 0,05
Наличие постоянной ФП, n (%)	3 (14)	8 (44)	0,041**	> 0,05
Терапия дигоксином, n (%)	6 (29)	12 (67)	0,025**	> 0,05
<b>Значения биомаркеров крови*</b>				
NT-proBNP, пг/мл	1554 [762; 2343]**	3607 [1367; 5171]**	0,028**	0,005**
sST2, нг/мл	24 [19; 45]**	50 [23; 69]**	0,019**	0,005**
<b>Параметры ЭхоКГ*</b>				
ПЗР ЛП, см	4,7 [4,5; 5,2]**	5,2 [4,9; 5,4]**	0,022**	0,002**
ПЗР ПЖ, см	2,8 [2,4; 3,1]	3,5 [2,7; 3,7]	0,009**	> 0,05
КДР ЛЖ, см	7,3 [6,8; 7,9]	7,3 [6,8; 7,6]	> 0,05	> 0,05
КСР ЛЖ, см	6,2 [5,7; 6,8]	6,2 [5,9; 6,8]	> 0,05	> 0,05
ФВ ЛЖ, %	27 [25; 30]	28 [23; 33]	> 0,05	> 0,05
<b>Параметры МРТ сердца*</b>				
Масса фиброза, г	4,2 [3,7; 6,7]	11,6 [8,1; 21,5]	0,003**	> 0,05
Количество сегментов фиброза в ЛЖ	1 [0; 1]**	5 [3; 8]**	0,019**	0,001**
<b>Результаты наблюдения (18–24 месяца)</b>				
ФВ ЛЖ, % (по ЭхоКГ)*	39 [30; 44]	25 [20; 30]	0,002**	
Наличие декомпенсации ХСН, n (%)	4 (19)	12 (67)	0,003**	
Умершие, n (%)	1 (5)	4 (22)	0,16	

КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, МРТ – магнитно-резонансная томография, ПЖ – правый желудочек, ПЗР – передне-задний размер, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ – эхокардиография

\* Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25%; 75%])

\*\* Показатели, отобранные по итогам многофакторного регрессионного анализа в качестве независимых признаков ответа больных ХСН на применение устройств СРТ

### сократимости у больных хронической сердечной недостаточностью по результатам многофакторного анализа

Для выявления независимых факторов достижения эффекта от применения СРТ и МСС у включенных в исследование пациентов все показатели, продемонстрировавшие статистически значимые различия между группами с наличием и отсутствием положительного результата от применения данных устройств, были включены в процедуру многофакторного регрессионного анализа. По результатам этого анализа независимыми признаками, сопряженными с достижением эхокардиографического критерия эффективности СРТ, стали четыре показателя: 1) более высокое значение концентраций sST2 в плазме крови, 2) более высокое значение концентрации NT-proBNP в плазме крови, 3) наличие в миокарде ЛЖ признаков фиброза по данным МРТ сердца с контрастированием,

а также 4) больший передне-задний размер левого предсердия по данным ЭхоКГ (см. табл. 2).

Поиск предикторов эффективности МСС также обнаружил четыре показателя: 1) больший возраст больных, 2) больший ИМТ, 3) более высокую концентрацию биомаркера крови sST2, а также 4) больший конечно-диастолический размер ЛЖ по данным ЭхоКГ (см. табл. 3).

### Определение «отрезных» значений независимых признаков, ассоциированных с положительными результатами применения СРТ и МСС (результаты ROC-анализа)

Для определения «отрезных» значений признаков, ассоциированных с эффективностью применения СРТ и МСС, проведена процедура ROC-анализа показателей, отобранных ранее методом многофакторного регрессионного анализа (табл. 4).

**Таблица 3.** Результаты однофакторного и многофакторного анализа клинико-инструментальных и лабораторных показателей в группах больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия (МСС+) или отсутствия (МСС-) ответа на применение имплантированных устройств модуляции сердечной сократимости

Параметр	Группа		Значение <i>p</i>	
	МСС+ (n=7)	МСС- (n=5)	однофакторный анализ	многофакторный анализ
<b>Клинические показатели*</b>				
Возраст, годы	39 [33; 51]**	57 [39; 65]**	0,045**	0,05**
Масса тела, кг	80 [69; 85]	95 [89; 95]	0,047**	> 0,05
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	25 [22; 27]**	32 [29; 33]**	0,041**	0,05**
<b>Значения биомаркеров крови*</b>				
NT-proBNP, пг/мл	791 [596; 1054]	2340 [1110; 2930]	0,031**	> 0,05
sST2, нг/мл	20 [19; 21]**	41 [26; 49]**	0,042**	0,042**
<b>Параметры ЭКГ*</b>				
Длительность QRS, мс	110 [95; 125]	125 [114; 135]	0,048**	> 0,05
<b>Параметры ЭхоКГ*</b>				
ПЗР ЛП, см	4,5 [4,0; 4,7]	5,2 [5,0; 5,4]	0,01**	> 0,05
КДР ЛЖ, см	7,1 [6,9; 7,2]**	8,4 [8,2; 8,5]**	0,048**	0,002**
КСР ЛЖ, см	6,1 [5,8; 6,5]	7,5 [7,2; 7,6]	0,048**	0,002**
ФВ ЛЖ, %	28 [26; 32]	24 [23; 27]	> 0,05	> 0,05
<b>Результаты наблюдения (18–24 месяца)*</b>				
ФВ ЛЖ, % (по ЭхоКГ)	45 [37; 47]	26 [23; 29]	0,006**	
Наличие декомпенсации ХСН, n (%)	1 (14)	5 (100)	0,015**	
Умершие, n (%)	0	2 (40)	0,155	

КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, МРТ – магнитно-резонансная томография, МСС – модуляция сердечной сократимости, ПЖ – правый желудочек, ПЗР – передне-задний размер, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография

\* Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25%; 75%])

\*\* Показатели, отобранные по итогам многофакторного регрессионного анализа в качестве независимых признаков ответа больных ХСН на применение устройств МСС

Для четырех показателей, выделенных в качестве предикторов достижения эффекта от проведения СРТ методом ROC-анализа, были определены следующие «отрезные» значения:

- 1) наличие менее 3 сегментов фиброза в ЛЖ по данным МРТ сердца;
- 2) значение концентрации NT-proBNP в плазме крови исходно менее 3900 пг/мл;
- 3) передне-задний размер левого предсердия менее 4,8 см по данным ЭхоКГ;
- 4) значение концентрации sST2 в плазме крови исходно менее 50 нг/мл.

Наличие 2 из 4 представленных выше признаков позволяло прогнозировать положительный результат применения СРТ с точностью 87% (чувствительность 90%, специфичность 83%).

По результатам ROC-анализа «отрезными» значениями для выделенных независимых предикторов достижения эхокардиографических

критериев эффекта от применения МСС у обследованных пациентов были:

- 1) значение ИМТ менее 28 кг/м<sup>2</sup>;
- 2) значение конечно-диастолического размера ЛЖ менее 7,8 см по данным ЭхоКГ;
- 3) исходное значение концентрации биомаркера sST2 в плазме крови менее 29 нг/мл;
- 4) возраст больных менее 56 лет.

При наличии 2 из 4 вышеуказанных признаков было возможно прогнозировать положительный результат применения МСС с точностью 92% (чувствительность 86%, специфичность 100%).

Дополнительные результаты исследования

*Результаты наблюдения пациентов*

За время наблюдения, составившего 24 (19–28) месяца, явления декомпенсации ХСН статистически значимо чаще регистрировали у больных, не имевших эхокардиографических критериев



**Таблица 4.** Результаты определения «отрезных» значений для независимых признаков, ассоциированных с достижением критериев эффективности применения сердечной ресинхронизирующей терапии и модуляции сердечной сократимости у исследованных больных (по данным ROC-анализа)

№ п/п	Клинический параметр	Площадь под ROC-кривой (95% ДИ)	Чувствительность, %	Специфичность, %
<b>ROC-анализ признаков эффективности применения СРТ</b>				
1	Наличие менее 3 сегментов эндокардиального фиброза в ЛЖ по данным МРТ сердца	0,91 (0,75–1,00)	100	90
2	Значение NT-proBNP исходно менее 3900 пг/мл	0,71 (0,55–0,89)	50	90
3	ПЗР ЛП менее 4,8 см (по данным ЭхоКГ)	0,71 (0,55–0,89)	63	58
4	Значение sST2 исходно менее 50 нг/мл	0,70 (0,54–0,87)	56	90
<b>ROC-анализ признаков эффективности применения МСС</b>				
1	Значение ИМТ менее 28 кг/м <sup>2</sup>	0,90 (0,69–1,00)	100	86
2	КДР ЛЖ менее 7,8 см (по данным ЭхоКГ)	0,85 (0,59–1,00)	100	80
3	Значение sST2 исходно менее 29 нг/мл	0,80 (0,52–1,00)	80	86
4	Возраст больных менее 56 лет	0,76 (0,45–1,00)	100	60

ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, КДР – конечно-диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, МРТ – магнитно-резонансная томография, МСС – модуляция сердечной сократимости, ПЗР – передне-задний размер, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, ЭхоКГ – эхокардиография

эффекта применения СРТ и МСС – в 67 и 100% случаев соответственно по сравнению с пациентами с наличием такого эффекта (у 19 и 14% больных соответственно,  $p < 0,05$ ). За этот же период времени от сердечных причин умерли 7 (14%) пациентов, из них 2 – внезапно, 5 – вследствие острой декомпенсации ХСН. При этом в 6 (86%) из 7 случаев сердечная смерть отмечена у пациентов, не продемонстрировавших по данным ЭхоКГ положительного эффекта в ответ на применение СРТ или МСС.

#### Нежелательные явления

При проведении исследования нежелательные явления отсутствовали.

#### Обсуждение

Ограниченная эффективность немедикаментозной терапии больных ХСН и непредсказуемость результатов такого лечения в значительной части случаев могут быть следствием несовершенства используемых до настоящего времени критериев отбора пациентов для такого рода вмешательств. Применительно к СРТ, по мнению G.V. Bleeker и соавт. [17], наличие или отсутствие эффекта от применения ресинхронизирующих устройств может определяться взаимодействием большого количества факторов. Среди них в разное время рассматривались выраженность фиброзно-рубцового повреждения нижнебоковой стенки ЛЖ [5, 17], размеры левых камер сердца [18], особенности электрической [12, 19] и механической диссинхронии желудочков [12] и многие другие. В нашей работе подтверждена роль ряда ранее известных факторов, предрасполагающих

к достижению желаемого результата применения СРТ и МСС у больных ХСН. Наряду с этим выявлены новые предикторы успеха использования данных методов, их мы обсудим детальнее.

#### Индекс массы тела

Одной из находок данной работы стало выявление взаимосвязи между ИМТ более 27 кг/м<sup>2</sup> и отсутствием эффекта от применения МСС у больных ХСН. Эти результаты в какой-то степени созвучны итогам работы J.C. Hsu и соавт. [7], которая, однако, была посвящена изучению эффекта СРТ. Авторы показали, что значения ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup> были ассоциированы с достижением значимых положительных результатов от проведения СРТ у больных ХСН. Известно, что избыток жира в организме ассоциируется с системным воспалением [20], увеличением преднагрузки и постнагрузки на сердце [21], а также с возникновением сахарного диабета, артериальной гипертензии и синдрома ночного апноэ – явлений, каждое из которых может утяжелять течение ХСН [22]. Вместе с тем наши данные противоречат ранее описанному феномену, известному в литературе как парадокс ожирения, согласно которому избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с меньшим риском сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН [23]. Поскольку ИМТ – сложная переменная, дериват роста и веса, оценка связи ИМТ с ответом на применение устройств МСС может оказаться трудной. ИМТ больных ХСН зависит не только от индивидуальных конституциональных особенностей пациентов, включая проценты жировой и мышечной тканей, но и от степени

перегрузки организма избыточной жидкостью. Несмотря на то что имплантация устройств МСС и СРТ обычно выполняется после предварительной компенсации явлений ХСН, одним из факторов, предрасполагавших к отсутствию ответа на применение МСС, может быть более выраженная тяжесть ХСН, при которой полная медикаментозная компенсация пациентов не всегда достижима.

#### Размеры левого предсердия

Еще одним маркером, ассоциированным с эффективностью устройств СРТ у больных ХСН, согласно результатам нашего исследования, было значение передне-заднего размера левого предсердия менее 4,8 см по данным ЭхоКГ. L. Rossi и соавт. [11] также показали, что передне-задний размер левого предсердия служит предиктором обратного ремоделирования ЛЖ в условиях СРТ и позволяет выявить пациентов с высокой вероятностью достижения эффекта от данного метода лечения. Расширение левого предсердия обычно становится следствием аномально повышенного давления наполнения ЛЖ. Клиническое улучшение больных при применении СРТ отчасти обусловлено обратным ремоделированием левого предсердия и связанным с ним значительным снижением частоты возникновения фибрилляции предсердий и других наджелудочковых тахикардий [18].

Конечно-диастолический размер левого желудочка Наиболее специфичный маркер положительного ответа больных ХСН на применение устройств МСС – значение конечно-диастолического размера ЛЖ менее 7,8 см. Известно, что дилатация камер сердца, как правило, протекает параллельно с прогрессирующим истончением, фиброзированием и напряжением миокарда, которые, в свою очередь, сопряжены с уменьшением резервной сократительной способности кардиомиоцитов. Эти явления могут препятствовать достижению эффекта МСС у больных ХСН, что наиболее ожидаемо у пациентов с выраженно дилатированным ЛЖ.

Признаки фиброза миокарда левого желудочка по данным магнитно-резонансной томографии У больных ХСН сопоставимое снижение систолической функции ЛЖ может выявляться как при минимальной, так и при выраженной картине рубцевания миокарда. Многочисленные исследования [5, 12, 17] показали, что количество фиброзно-рубцового поражения миокарда и его топография могут быть важными факторами,

определяющими способность пораженного миокарда реагировать на бивентрикулярную стимуляцию сердца при проведении СРТ. По нашим данным, при наличии МРТ-признаков фиброза в трех и более сегментах ЛЖ вероятность положительной реакции больных на применение устройств СРТ значимо снижается. Несмотря на то что большинство предшествующих работ [5, 17] показало снижение эффекта от применения СРТ исключительно в случаях заднебоковой локализации рубца, наши данные указывают на меньшую важность топографии рубцового поражения миокарда по сравнению с его площадью. По данным J.A. White и соавт. [24], фиброзно-рубцовое поражение сегментов межжелудочковой перегородки имеет большое значение для прогнозирования результатов СРТ у больных ХСН. В частности, у всех больных с распространенным (более 40%) поражением межжелудочковой перегородки ЛЖ отмечалось отсутствие эффекта от применения СРТ. Наши данные косвенно подтверждают результаты работы О.В. Стукаловой и соавт. [12], установивших, что наиболее диагностически значимым признаком, ассоциированным с отсутствием эффекта СРТ у больных ХСН, выступает так называемый индекс фиброза – показатель, рассчитываемый на основании оценки общего количества пораженных сегментов ЛЖ, а также степени поражения каждого из них.

#### Биомаркер NT-proBNP

Важным результатом нашей работы стало выявление исходного значения концентрации NT-proBNP в плазме крови более 3900 пг/мл в качестве предиктора невосприимчивости больных ХСН к применению СРТ (см. табл. 2). Однако достоверного влияния повышенных значений этого показателя на результаты применения МСС не обнаружено. Как известно, высокие значения биомаркера NT-proBNP указывают на значительное перенапряжение миокарда предсердий и желудочков, а также на общую тяжесть ХСН [12]. По-видимому, именно эти факторы могут препятствовать восстановлению сократимости миокарда ЛЖ в ответ на СРТ. Отметим: взаимосвязь между исходными значениями BNP/NT-proBNP и последующей реакцией больных на использование устройств СРТ ранее выявлялась лишь в части подобных исследований. Так, A.A. Shalaby и соавт. [8] показали зависимость исходов применения устройств СРТ у пациентов с ХСН от значений биомаркеров BNP и тропонина Т. Напротив, С. Brouwers и соавт. [9] такой связи



не обнаружили. Противоречивость результатов может быть следствием отсутствия учета других прогностически важных факторов, таких как, например, уровень sST2. Так, в работе S.U. Rehman и соавт. [25] у больных с декомпенсацией ХСН повышение NT-proBNP имело отрицательное прогностическое значение в плане достижения результатов СРТ только в случаях одновременного повышения и уровня sST2. Подобная закономерность установлена и в нашем исследовании.

#### Резюме основного результата исследования

Единственным универсальным маркером отклика пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ на применение обоих типов устройств были исходные значения sST2 < 50 нг/мл для СРТ-Д, < 30 нг/мл для МСС. Это указывает на потенциальную возможность повышения эффективности использования этих методов при их применении в более ранние сроки от дебюта заболевания, а также после достижения максимально возможной компенсации явлений ХСН у данной категории пациентов.

#### Обсуждение основного результата исследования Биомаркер sST2

Одним из основных результатов нашей работы стало выявление биомаркера sST2 в качестве единственного универсального маркера эффективности использования СРТ и МСС у больных ХСН. Примечательно, что к отрицательным результатам использования обоих методов предрасполагали различные «отрезные» значения sST2: для СРТ – концентрация в плазме крови, превышающая 50 нг/мл, для МСС – более 28 нг/мл. Подобные расхождения в определении критически значимого порогового значения sST2 встречались в работах других авторов. В исследовании J. Lurón и соавт. [14] к развитию острой декомпенсации ХСН предрасполагали значения sST2 более 49 нг/мл, тогда как по данным метаанализа баз данных 4268 пациентов со стабильной ХСН [15] прогностически неблагоприятными были признаны значения sST2 более 28 нг/мл.

Значения биомаркера sST2 отражают эффективность работы кардиопротективной сигнальной системы организма, использующей интерлейкин-33 для препятствования процессам ремоделирования сердца под действием различных патологических влияний. Эта система противостоит процессам гипертрофии и фибрирования миокарда в ответ на перегрузку сердца объемом или давлением, его ишемию и воспаление, а также на гиперактивацию симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем

организма [26]. В свете результатов, полученных в настоящей работе, можно полагать, что эффективность применения СРТ и МСС, запускающих обратное ремоделирование сердца, во многом зависит не только от проявлений структурного поражения сердца (выраженности фиброза миокарда ЛЖ, размеров камер левых отделов сердца и др.), но и от запаса восстановительных резервов организма в целом, которые косвенно выражаются уровнем sST2 крови. Для достижения желаемых результатов применение СРТ и МСС должно быть своевременным, а именно длиться до того момента, когда сердечное ремоделирование приобретет необратимый характер. Полученные нами данные косвенно свидетельствуют о том, что перед имплантацией этих устройств пациентам с ХСН целесообразно достижение максимально возможного снижения концентрации sST2 в плазме крови с помощью лекарственных препаратов. Критический уровень для СРТ – менее 50 нг/мл, для МСС – менее 30 нг/мл.

#### Ограничения исследования

Существенным ограничением данной работы следует признать анализ относительно небольших выборок больных ХСН, особенно в подгруппе пациентов с МСС. Кроме того, sST2 (выявленный универсальный маркер ответа больных на применение устройств СРТ и МСС) может повышаться не только при сердечной патологии, но и при различных воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, бронхиальная астма, легочный фиброз, коллаgenoзы, злокачественные новообразования и язвенные колиты [27]. Это диктует необходимость планирования более масштабных исследований роли данного биомаркера в качестве предиктора ответа на применение немедикаментозных методов лечения ХСН с тщательным отбором включаемых в них пациентов.

#### Заключение

Единственным универсальным маркером отклика пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ на применение обоих типов устройств были исходные значения sST2 (< 50 нг/мл для СРТ-Д, < 30 нг/мл для МСС). Это указывает на потенциальную возможность повышения эффективности использования этих методов при их применении в более ранние сроки от дебюта заболевания, а также после достижения максимально возможной компенсации явлений ХСН у данной категории пациентов. ©



## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование проведено в рамках диссертационной работы А.Ж. Гаспарян «Значение мониторинга концентрации нейрогормональных маркеров ST2 и NT-proBNP у больных с сердечной недостаточностью, высоким риском развития внезапной сердечной смерти и различными имплантированными устройствами». Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

Н.Б. Шлевков – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; А.Ж. Гаспарян – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ

полученных данных, написание текста; А.А. Жамбеев – набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; Х.Ф. Салами – набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; Е.В. Гусева – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; Г.С. Тарасовский – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; Т.В. Шарф – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; О.В. Стукалова – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; Е.М. Гупало – набор клинического материала, написание текста; Н.А. Миронова – набор клинического материала, написание текста; А.А. Скворцов – разработка дизайна клинической части исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; С.П. Голицын – разработка дизайна клинической части исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все

авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

### Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность к.м.н., врачу высшей категории, старшему научному сотруднику лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России В.Г. Киктеву, врачу ультразвуковой диагностики, младшему научному сотруднику отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России В.Н. Шитову, д.м.н., профессору, главному научному сотруднику отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России В.П. Масенко.

## Литература / References

1. Tomasoni D, Adamo M, Lombardi CM, Metra M. Highlights in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2019;6(6):1105–1127. doi: 10.1002/ehf2.12555.
2. O'Meara E, Prescott MF, Claggett B, Rouleau JL, Chiang LM, Solomon SD, Packer M, McMurray JJV, Zile MR. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail.* 2018;11(5):e004446. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004446.
3. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett J, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD, Johanson P, Greasley PJ, Boulton D, Bengtsson O, Jhund PS, McMurray JJV. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA.* 2020;323(14):1353–1368. doi: 10.1001/jama.2020.1906.
4. Benstoem C, Kalvelage C, Breuer T, Heussen N, Marx G, Stoppe C, Brandenburg V. Ivabradine as adjuvant treatment for chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11:CD013004. doi: 10.1002/14651858.CD013004.pub2.
5. Daoulah A, Alsheikh-Ali AA, Al-Faifi SM, Ocheltree SR, Haq E, Asrar FM, Fathey A, Haneef AA, Al Mousily F, O el-S, Lotfi A. Cardiac resynchronization therapy in patients with posterolateral scar by cardiac magnetic resonance: A systematic review and meta-analysis. *J Electrocardiol.* 2015;48(5):783–790. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2015.06.012.
6. de Sá Junior IM, Pachón Mateos JC, Pachón Mateos JC, Vargas RNA. Evaluation of super-responders to cardiac resynchronization therapy in the presence of left bundle branch block and absence of scar in the posterolateral wall of the left ventricle. *Am J Cardiovasc Dis.* 2020;10(1):17–27.
7. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H, Moss AJ, Foster E; MADIT-CRT Executive Committee. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(25):2366–2373. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.065.
8. Shalaby AA, Abraham WT, Fonarow GC, Bersohn MM, Gorcsan J 3rd, Lee LY, Halilovic J, Saba S, Maisel A, Singh JP, Sonel A, Kadish A. Association of BNP and Troponin Levels with Outcome among Cardiac Resynchronization Therapy Recipients. *Pacing Clin Electro-physiol.* 2015;38(5):581–590. doi: 10.1111/pace.12610.
9. Brouwers C, Versteeg H, Meine M, Heijnen CJ, Kavelaars AM, Pedersen SS, Mommersteeg PM. Association between brain natriuretic peptide, markers of inflammation and the objective and subjective response to cardiac resynchronization therapy. *Brain Behav Immun.* 2014;40:211–218. doi: 10.1016/j.bbi.2014.03.017.
10. Bakos Z, Chatterjee NC, Reitan C, Singh JP, Borgquist R. Prediction of clinical outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy – the role of NT-ProBNP and a combined response score. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):70. doi: 10.1186/s12872-018-0802-8.
11. Rossi L, Malagoli A, Piepoli M, Franchi F, Malavasi V, Casali E, Rusticali G, Villani GQ. Indexed maximal left atrial volume predicts response to cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3629–3633. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.028.
12. Стукалова ОВ, Миронова НА, Уцумуева МД, Каштанова СЮ, Буторова ЕА, Шитов ВН, Тарасовский ГС, Голицын СП, Терновой СК. Эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии в зависимости от структурного поражения миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(12):22–32. doi: 10.15829/1560-4071-2019-12-22-32. [Stukalova OV, Mironova NA, Utsumueva MD, Kashtanova SYu, Butorova EA, Shitov VN, Tarasovskiy GS, Golitsyn SP, Ternovoy SK. [The effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure of various origin depending on the structural myocardial injury in cardiac magnetic resonance imaging]. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(12):22–32. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2019-12-22-32.]
13. Скворцов АА, Нарусов ОЮ, Муksiнова МД, Протасов ВН, Протасова ДЕ, Кузнецова ТВ, Масенко ВП, Терещенко СН. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении. *Кардиология.* 2018;58(12S):27–41. doi: 10.18087/cardio.2634. [Skvortsov AA, Narusov OYu, Muksinova MD, Protasov VN, Protasova DE, Kuznetsova TV, Masenko VP, Tereshchenko SN. [Clinical significance of serial biomarkers activity determination after acute



- heart failure decompensation: sST2 NT-proBNP role during long-term follow-up]. *Kardiologiia* [Cardiology]. 2018;58(125):27–41. Russian. doi: 10.18087/cardio.2634.]
14. Lupón J, Gaggin HK, de Antonio M, Domingo M, Galán A, Zamora E, Vila J, Peñafiel J, Urrutia A, Ferrer E, Vallejo N, Januzzi JL, Bayes-Genis A. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. *Int J Cardiol*. 2015;184:337–343. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.019.
  15. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, Bayes-Genis A, Lupón J, Latini R, Meessen J, Anand IS, Cohn JN, Gravning J, Gullestad L, Broch K, Ueland T, Nymo SH, Brunner-La Rocca HP, de Boer RA, Gaggin HK, Ripoli A, Passino C, Januzzi JL Jr. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(19):2309–2320. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2165.
  16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая сердечная недостаточность: Клинические рекомендации [Интернет]. 2020. Доступно на: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhf.pdf>. [Ministry of Health of the Russian Federation. [Chronic Heart Failure: Clinical guidelines] [Internet]. 2020. Available from: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhf.pdf>.]
  17. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, de Roos A, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006;113(7):969–976. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.543678.
  18. Brenyo A, Link MS, Barsheshet A, Moss AJ, Zareba W, Wang PJ, McNitt S, Huang D, Foster E, Estes M 3rd, Solomon SD, Goldenberg I. Cardiac resynchronization therapy reduces left atrial volume and the risk of atrial tachyarrhythmias in MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(16):1682–1689. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.020.
  19. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(9):1834–1840. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.016.
  20. Xu E, Pereira MMA, Karakasilioti I, Theurich S, Al-Maarri M, Rappel G, Waisman A, Wunder-

## Soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2), a new potential biomarker of response to cardiac resynchronization therapy and cardiac contractility modulation in patients with chronic heart failure

N.B. Shlevkov<sup>1</sup> • A.Zh. Gasparyan<sup>1</sup> • A.A. Zhambeev<sup>1</sup> • H.F. Salami<sup>1</sup> • E.V. Guseva<sup>1</sup> • G.S. Tarasovskiy<sup>1</sup> • T.V. Sharf<sup>1</sup> • O.V. Stukalova<sup>1</sup> • E.M. Gupalo<sup>1</sup> • N.A. Mironova<sup>1</sup> • A.A. Skvortsov<sup>1</sup> • S.P. Golitsyn<sup>1</sup>

**Background:** According to numerous studies, from 30% to 50% of patients with chronic heart failure (CHF) are resistant to cardiac resynchronization therapy (CRT) and cardiac contractility modulation (CCM), despite their careful selection in accordance with current guidelines. It is of interest to study neurohormones characterizing myocardial (NT-proBNP) and fibrosis (sST2) as potential additional markers of CHF patients' "response" to CRT and CCM.

**Aim:** To evaluate the potential to use NT-proBNP and sST2 biomarkers in CHF patients combined with transthoracic echocardiography (Echo) and contrast magnetic resonance imaging (MRI) parameters of the heart to predict a positive response to CRT and CCM devices.

**Materials and methods:** The study included 51 patients (41 men, 10 women) aged 58 ± 12 years (26 to 79 years) with ischemic heart disease post acute myocardial infarction (n=22) or non-ischemic cardiomyopathy (n=29), left ventricle (LV) ejection fraction (EF) < 35%, and CHF II–III NYHA functional class despite ≥ 3 months of optimized medical therapy. The patients were assessed by serum biomarkers NT-proBNP and sST2

measurements, transthoracic Echo, and contrast-enhanced cardiac MRI. After the diagnostic assessment, CRT defibrillators (CRT-D) were implanted to 39 patients and CCM to 12 patients. After prospective follow-up of the patients for 18 to 24 months, predictors of the response to each device type were analyzed in univariate, multivariate, and ROC analysis.

**Results:** The response to CRT-D was found in 21 (54%) patients, to CCM in 7 (58%) patients. Multivariate analysis showed the following predictors of the response of patients to CRT-D were: 1) sST2 < 50 ng/mL, 2) NT-proBNP < 3900 pg/mL, 3) < 3 LV segments with fibrosis (by MRI) and 4) anteroposterior dimension of the left atrium < 4.8 cm (by Echo). Any 2 of these 4 characteristics made it possible to predict the response to CRT with an accuracy of 87% (sensitivity 90%, specificity 83%). The predictors of the response to CCM were: 1) sST2 < 30 ng/mL, 2) LV end diastolic diameter < 78 mm (Echo), 3) age < 56 years, 4) body mass index < 27 kg/m<sup>2</sup>. Any 2 of these 4 characteristics predicted the positive response to CCM with an accuracy of 92% (sensitivity 86%, specificity 100%).

**Conclusion:** The preoperative sST2 level was the

only universal marker of the response to either CRT (< 50 ng/mL) or CCM (< 30 ng/mL) devices in CHF patients with reduced LVEF. The results indicate the potential for improved efficacy of these devices with their earlier implantation after the onset of the heart disease, as well as provided that maximal control CHF in these patients has been achieved.

**Key words:** biomarkers, NT-proBNP, sST2, chronic heart failure, cardiac resynchronization therapy, cardiac contractility modulation, prognosis

**For citation:** Shlevkov NB, Gasparyan AZh, Zhambeev AA, Salami HF, Guseva EV, Tarasovskiy GS, Sharf TV, Stukalova OV, Gupalo EM, Mironova NA, Skvortsov AA, Golitsyn SP. Soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2), a new potential biomarker of response to cardiac resynchronization therapy and cardiac contractility modulation in patients with chronic heart failure. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(2):99–112. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-025.

Received 22 April 2021; revised 27 April 2021; accepted 30 April 2021; published online 26 May 2021



lich FT, Brüning JC. Temporal and tissue-specific requirements for T-lymphocyte IL-6 signalling in obesity-associated inflammation and insulin resistance. *Nat Commun.* 2017;8:14803. doi: 10.1038/ncomms14803.

21. Dobrowolski P, Prejbsiz A, Klisiewicz A, Florczak E, Rybicka J, Januszewicz A, Hoffman P. Determinants of concentric left ventricular hypertrophy in patients with resistant hypertension: RESIST-POL study. *Hypertens Res.* 2015;38(8):545–550. doi: 10.1038/hr.2015.39.
22. Гюева ЗМ, Богданов АР, Залетова ТС, Богданова АА. Ожирение как фактор риска развития хронической сердечной недостаточности (литературный обзор). *Доктор. Ру.* 2017;10(139):21–25. [Gioeva ZM, Bogdanov AR, Zaletova TS, Bogdanova AA. [Obesity as

a risk factor for chronic heart failure: a review of the literature]. *Doctor.Ru.* 2017;10(139):21–25. Russian.]

23. Seko Y, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Inuzuka Y, Tamaki Y, Ozasa N, Shiba M, Yamamoto E, Yoshikawa Y, Yamashita Y, Kitai T, Taniguchi R, Iguchi M, Nagao K, Kawai T, Komasa A, Nishikawa R, Kawase Y, Morinaga T, Toyofuku M, Furukawa Y, Ando K, Kadota K, Sato Y, Kuwahara K, Kimura T. Association between body mass index and prognosis of patients hospitalized with heart failure. *Sci Rep.* 2020;10(1):16663. doi: 10.1038/s41598-020-73640-w.
24. White JA, Yee R, Yuan X, Krahn A, Skanes A, Parker M, Klein G, Drangova M. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony.

*J Am Coll Cardiol.* 2006;48(10):1953–1960. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.046.21.

25. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(18):1458–1465. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.042.
26. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest.* 2007;117(6):1538–1549. doi: 10.1172/JCI30634.
27. Kuroiwa K, Arai T, Okazaki H, Minota S, Tomi-naga S. Identification of human ST2 protein in the sera of patients with autoimmune diseases. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;284(5): 1104–1108. doi: 10.1006/bbrc.2001.5090.

#### Funding

The study was performed as a part of the thesis of A.Zh. Gasparyan "The value of sST2 and NT-proBNP neurohormonal marker monitoring in the patients with heart failure, high risk of sudden cardiac death and various implanted devices". The study was conducted without any additional financial support from any third parties.

#### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

#### Authors' contributions

N.B. Shlevkov, the study concept and design, data collection and management, data analysis, text writing; A.Zh. Gasparyan, the study concept and design, data collection and management, data analysis, text writing; A.A. Zhambeev, clinical data collection, analysis and interpretation of the results, text writing; H.F. Salami, clinical data collection, analysis and interpretation of the results, text writing; E.V. Guseva, analysis and interpretation of the results, text writing; G.S. Tarasovskiy, analysis and interpretation of the results, text writing; T.V. Sharf, analysis and interpretation of the results, text writing; O.V. Stukalova, analysis and interpretation of the results, text writing; E.M. Gupalo, clinical data collection, text writing; N.A. Mironova, clinical data collection, text writing; A.A. Skvortsov, design of the clinical part of the study, text editing, approval of the final version of the manuscript; S.P. Golitsyn, design of the clinical part of the study, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

#### Acknowledgements

The authors would like to acknowledge V.G. Kiktev, MD, PhD, Senior Research Fellow, High Qualification Certificate, Laboratory of Interventional Diagnosis and Treatment of Rhythm, Conduction Disorders and Syncopal Episodes; V.N. Shitov, Junior Research Fellow, Specialist in Ultrasound Assessment, Department of Diagnostic Medical Sonography; V.P. Masenko, MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Clinical Laboratory Diagnostics (all in the National Medical Research Cardiology Center).

**Nikolay B. Shlevkov** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Interventional Methods for Diagnostics and Treatment of Rhythm Disorders, Cardiac Conduction and Syncope, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Methods for Treatment of Heart Rhythm Disorders, Research Institute of Cardiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-1860>

✉ 15a 3-ya Cherepkovskaya ul., Moscow, 121552, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 150 44 19. E-mail: [nik.shlevkov@inbox.ru](mailto:nik.shlevkov@inbox.ru)

**Armenui Zh. Gasparyan** – Postgraduate Student, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Methods for Treatment of Heart Rhythm Disorders, Research Institute of Cardiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-6505>. E-mail: [doctor\\_gasparyan@inbox.ru](mailto:doctor_gasparyan@inbox.ru)

**Azamat A. Zhambeev** – Postgraduate Student, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Methods for Treatment of Heart Rhythm Disorders, Research Institute of Cardiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3550-6111>. E-mail: [azhambeev@yandex.ru](mailto:azhambeev@yandex.ru)

**Hussein F. Salami** – MD, Cardiovascular Surgeon, Clinical Department No. 7a, Research Institute of Cardiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9751-7767>. E-mail: [husein\\_salami@mail.ru](mailto:husein_salami@mail.ru)

**Elena V. Guseva** – Postgraduate Student, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Methods for Treatment of Heart Rhythm Disorders, Research Institute of Cardiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6500-3649>. E-mail: [gev1994@list.ru](mailto:gev1994@list.ru)

**Gennady S. Tarasovskiy** – MD, Cardiologist, Clinical Department No. 7a, Research Institute of Cardiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2143-8912>. E-mail: [gena80@yandex.ru](mailto:gena80@yandex.ru)

**Tatiana V. Sharf** – Research Fellow, Research Institute of Experimental Cardiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1993-9264>. E-mail: [tsharf@rambler.ru](mailto:tsharf@rambler.ru)

**Olga V. Stukalova** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Tomography, Research Institute of Cardiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>. E-mail: [olgastukalova@mail.ru](mailto:olgastukalova@mail.ru)

**Elena M. Gupalo** – MD, PhD, Research Fellow, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Methods for Treatment of Heart Rhythm Disorders, Research Institute of Cardiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0063-5474>. E-mail: [eleno4ka\\_g@mail.ru](mailto:eleno4ka_g@mail.ru)

**Nataliya A. Mironova** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Methods for Treatment of Heart Rhythm Disorders, Research Institute of Cardiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0063-5474>. E-mail: [mirona01@mail.ru](mailto:mirona01@mail.ru)

**Andrey A. Skvortsov** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, Research Institute of Cardiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2712-927X>. E-mail: [skvortsov00@yandex.ru](mailto:skvortsov00@yandex.ru)

**Sergey P. Golitsyn** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Methods for Treatment of Heart Rhythm Disorders, Research Institute of Cardiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9913-9974>. E-mail: [golitsyn@mail.ru](mailto:golitsyn@mail.ru)

<sup>1</sup> National Medical Research Cardiology Center; 15a 3-ya Cherepkovskaya ul., Moscow, 121552, Russian Federation



Оригинальная статья

# Новая русскоязычная версия опросника DS14-RU: оценка надежности и валидности

Пушкарёв Г.С.<sup>1</sup> • Мацкеплишвили С.Т.<sup>2</sup> • Кузнецов В.А.<sup>1</sup>

**Пушкарёв Георгий Сергеевич** – канд. мед. наук, науч. сотр. Тюменского кардиологического научного центра<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1555-5725>

✉ 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (382) 228 30 03.  
E-mail: [pushkarev7310-1@national-university.info](mailto:pushkarev7310-1@national-university.info)

**Мацкеплишвили Симон**

**Теймуразович** – д-р мед. наук, профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела информационных технологий в биомедицине Медицинского научно-образовательного центра<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5670-167X>.  
Тел.: +7 (495) 531 27 27.  
E-mail: [matskeplishvili7310-1@uoel.uk](mailto:matskeplishvili7310-1@uoel.uk)

**Кузнецов Вадим Анатольевич** – д-р мед. наук, профессор, научный консультант<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1970-2606>.  
Тел.: +7 (382) 228 30 03.  
E-mail: [kuznetsov7310-1@uoel.uk](mailto:kuznetsov7310-1@uoel.uk)

**Цель** – отбор вопросов для создания новой русскоязычной версии шкалы DS14-RU, оценка надежности и валидности полученной русскоязычной версии опросника.

**Материал и методы.** В исследование было включено 929 участников, из них 496 (53,4%) пациентов с ишемической болезнью сердца, 195 (21,0%) с хронической сердечной недостаточностью, 84 (9,0%) с артериальной гипертензией и 154 (16,6%) условно здоровых добровольцев. Среди обследованных было 565 (60,8%) мужчин и 364 (39,2%) женщины. Возраст пациентов составил от 21 до 90 лет, средний возраст – 57,5 ± 12,7 года. Респонденты заполнили расширенную и новую версию опросника DS, а также опросники HADS, MSPSS, RSI и STPI.

**Результаты.** Распространенность типа личности Д, определенного шкалой DS14-RU, среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями составила 21,4%, среди условно здоровых участников – 20,0%. Новая версия опросника DS14-RU имела высокую внутреннюю согласованность, коэффициент альфа Кронбаха для субшкал negative affectivity (NA) и social inhibition (SI) составил 0,80. Двухфакторная структура шкалы DS14-RU была подтверждена при помощи эксплораторного и подтвержденного факторного анализа, при этом показатели  $\chi^2/df$ , CFI, TLI, IFI и RMSEA для двухфакторного решения составили 4,7, 0,90, 0,88, 0,90 и 0,069 соответственно. Установлено, что шкала NA положительно коррелирует с тревогой по шкале HADS

и тревожностью как свойством личности по опроснику STPI, с депрессией по шкале HADS и депрессивностью по шкале STPI, а также с психосоциальным стрессом по шкале RSI. Аналогичные, но менее выраженные связи были выявлены в отношении шкалы SI. В то же время между субшкалами опросника DS14 обнаружена отрицательная корреляция с любознательностью и положительная корреляция с агрессивностью как свойствами личности человека по шкале STPI.

**Заключение.** Новая русскоязычная версия опросника DS14-RU в целом соответствует англоязычной версии в отношении надежности и внутренней структуры шкалы, конструктивная валидность опросника подтверждается результатами корреляционного анализа. Таким образом, методика может применяться для определения типа личности Д.

**Ключевые слова:** тип личности Д, анкета, надежность, валидность, подтверждающий факторный анализ, ишемическая болезнь сердца

**Для цитирования:** Пушкарёв ГС, Мацкеплишвили СТ, Кузнецов ВА. Новая русскоязычная версия опросника DS14-RU: оценка надежности и валидности. Альманах клинической медицины. 2021;49(2):113–124. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-033.

Поступила 31.05.2021; доработана 13.06.2021; принята к публикации 15.06.2021; опубликована онлайн 23.06.2021

<sup>1</sup> Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Российская Федерация

**П**роведенные исследования показали, что тип личности Д служит предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), перенесенный инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность, заболевания периферических артерий, а также у пациентов, перенесших коронарное стентирование и операцию по трансплантации сердца [1, 2]. Кроме того, было показано, что тип личности Д приводит к существенному снижению качества жизни у этих больных, а также у пациентов после операции коронарного шунтирования и сердечной ресинхронизирующей терапии [2, 3]. Исследования показали, что пациенты с типом личности Д чаще ведут нездоровый образ жизни, в меньшей степени участвуют в программах кардиологической реабилитации и имеют низкую приверженность лечению [4, 5]. С учетом представленных данных определение типа личности Д представляется целесообразным для выявления пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. С этой целью разработан простой и удобный опросник DS14 (приложение), который впоследствии был успешно валидизирован во многих странах Западной Европы, включая Бельгию [6], Данию [7], Грецию [8], Исландию [9] и другие европейские страны [10].

Однако при попытке адаптации опросника DS14 в азиатских странах авторы отметили возникновение определенных трудностей, связанных с наличием культурологических особенностей в стилях общения [11, 12]. В частности, респонденты, отвечая на вопрос № 3 шкалы DS14 *I often talk to strangers* («Я часто разговариваю с незнакомцами»), крайне редко выбирают положительный ответ, что приводит к нарушению внутренней согласованности опросника и недооценке степени социального ингибирования [13]. В своем предыдущем исследовании мы столкнулись с такой же проблемой, что, по всей видимости, означает, что россияне не привыкли разговаривать с незнакомыми людьми на улице [14]. Чтобы решить эту проблему, ряд авторов предлагает провести замену оригинального вопроса № 3 опросника DS14 на более приемлемый вопрос, подходящий к местному стилю общения [11–13]. Таким образом, создание нового варианта русскоязычной версии шкалы DS14 с полностью согласованной внутренней структурой опросника представляется весьма актуальной задачей.

Некоторые авторы отмечают, что вопрос № 3 («Я часто разговариваю с незнакомцами») имеет низкий показатель общей корреляции коррелированных пунктов (corrected item-total correlations, CITC) < 0,4, и, следовательно, изъятие этого вопроса из опросника ведет к увеличению показателя альфа Кронбаха [11]. В исследовании, проведенном в Украине, показатель CITC для третьего вопроса составил 0,20 и имел низкую факторную нагрузку (0,46) [15]. В исследовании J.-Y. Bai и соавт. также была показана низкая факторная нагрузка третьего вопроса (0,34) для шкалы социального ингибирования (англ. social inhibition, SI) [13]. Таким образом, многие исследователи приходят к выводу о необходимости замены третьего вопроса для придания субшкале SI более согласованной структуры. Низкие психометрические показатели вопроса № 3 авторы объясняют сложностью перевода, а также местными обычаями и культурологическими особенностями, которые отличаются от западного стиля общения [11, 13]. В нашем предыдущем исследовании [14] мы столкнулись с такими же результатами, что, по всей видимости, означает, что россияне не привыкли разговаривать с незнакомыми людьми на улице. К сожалению, замена третьего вопроса «Я часто разговариваю с незнакомцами» на вопрос «Я нервничаю, когда общаюсь со множеством людей» хоть и привела к увеличению внутренней согласованности теста, однако не решила всех проблем, связанных с адаптацией шкалы DS14 на русский язык. Как оказалось, новый вопрос имеет высокую перекрестную факторную нагрузку (факторная нагрузка для второго фактора составила 0,51, для первого – 0,38), что свидетельствует о том, что этот вопрос относится не только к шкале SI, но и к шкале негативной возбудимости (англ. negative affectivity, NA). Таким образом, проблема поиска оптимального вопроса-кандидата для возможной замены третьего вопроса остается нерешенной. В то же время есть исследования, в которых вопрос *When I meet a lot of people, I get nervous* был включен в окончательный вариант опросника, несмотря на довольно сильную перекрестную нагрузку [12].

Цель исследования – отбор вопросов для создания новой русскоязычной версии шкалы DS14-RU, а также оценка надежности и валидности полученной русскоязычной версии опросника.

## Материал и методы

В исследование было включено 929 участников, из них 496 (53,4%) пациентов с ИБС, которым



была выполнена операция коронарного стентирования, 195 (21,0%) пациентов с хронической сердечной недостаточностью, которым проводилась операция по имплантации кардиостимулятора, 84 (9,0%) пациента, проходивших стационарное обследование и лечение по поводу артериальной гипертензии в Тюменском кардиологическом научном центре, и 154 (16,6%) условно здоровых добровольцев из числа курсантов, слушателей курса по повышению квалификации на кафедре терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Тюменского государственного медицинского университета. Среди обследованных было 565 (60,8%) мужчин и 364 (39,2%) женщины. Возраст пациентов составил от 21 до 90 лет, средний возраст –  $57,5 \pm 12,7$  года. Перед началом исследования от всех пациентов было получено письменное информированное согласие на его проведение. Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрена локальным этическим комитетом департамента здравоохранения Тюменской области (протокол № 1590-А от 20.10.2020).

Для определения типа личности Д использовали стандартную русскоязычную версию 14-пунктовой шкалы выявления личностного типа Д (14-item Type D Scale, DS14) [16]. Опросник DS14 состоит из двух субшкал – NA и социального ингибирования SI, содержащих по семь вопросов. Для оценки согласия с каждым вопросом использовали 5-пунктовую шкалу Лайкерта от 0 («неверно») до 4 («верно») баллов. Таким образом, по субшкалам NA и SI можно набрать от 0 до 28 баллов. Если испытуемый набрал 10 баллов и более по каждой из субшкал, у него диагностировали тип личности Д [6].

Валидизация русскоязычной версии опросника была проведена ранее на группе пациентов с ИБС [14]. Выполненный эксплораторный факторный анализ (ЭФА) показал двухфакторную структуру опросника, которая объясняет 45% общей дисперсии (29,1% – первый фактор и 15,9% – второй фактор). Показатель альфа Кронбаха, который отображает внутреннюю согласованность теста, был выше для шкалы NA (0,78), чем SI (0,74). В то же время показатель СПТС для вопроса № 3 «Я часто разговариваю с незнакомцами» был значительно ниже аналогичных показателей для других вопросов и составил 0,21; таким образом, изъятие этого вопроса из опросника ведет к увеличению показателя альфа Кронбаха и, следовательно, к улучшению внутренней согласованности теста [14]. В связи

с этим для создания новой русскоязычной версии опросника с полностью согласованной внутренней структурой целесообразным представлялось заменить вопрос № 3 другим вопросом из субшкалы SI более ранней 24-пунктовой версии шкалы для определения типа личности Д [17]. Были отобраны два вопроса-кандидата *I don't like to have a lot of people around me* и *When I meet a lot of people, I get nervous* для включения в субшкалу SI новой русскоязычной версии опросника DS14-RU. Вопрос *I don't like to have a lot of people around me* был переведен как «Мне не нравится, когда вокруг меня много людей» и добавлен в расширенную версию опросника DS16 под номером 15. Вопрос *When I meet a lot of people, I get nervous* был переведен как «Я нервничаю, когда общаюсь со множеством людей» и добавлен в расширенную версию опросника DS16 под номером 16.

С целью установления конструктивной валидности новой шкалы DS14-RU обследуемые пациенты заполнили опросники для определения показателей социальной поддержки, тревоги, депрессии и психосоциального стресса, а также для оценки характерологических особенностей личности, таких как агрессивность, тревожность, депрессивность и любознательность. Для определения уровня социальной поддержки использовали Многомерную шкалу восприятия социальной поддержки (The Multidimensional Scale of Perceived Social Support, MSPSS). Русскоязычная версия опросника MSPSS была валидизирована и имеет высокую внутреннюю согласованность со значением показателя альфа Кронбаха от 0,90 до 0,91 [18]. Для определения тревоги и депрессии применяли Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), которая состоит из двух равных субшкал. Шкала HADS валидизирована во многих странах и признана обоснованным и надежным опросником для выявления симптомов тревоги и депрессии с показателем альфа Кронбаха от 0,67 до 0,93 для двух субшкал [19]. Оценку показателя психосоциального стресса проводили при помощи Шкалы самооценки психосоциального стресса Ридера (Reeder Stress Inventory, RSI). Анализ психометрических показателей теста выявил однофакторную структуру опросника с высоким показателем внутренней согласованности структуры теста (показатель альфа Кронбаха составил от 0,78 до 0,80) [20]. Восемифакторный личностный опросник Спилбергера – Радюка (The State-Trait Personality Inventory, STPI) использовали для измерения личностных (характерологических) характеристик: любознательности,



агрессии, тревоги и депрессии. Опросник STPI был переведен на русский язык и валидизирован. Русскоязычная версия STPI имеет высокий уровень надежности, показатель альфа Кронбаха варьирует от 0,86 до 0,92 [21].

Для проверки внутренней согласованности теста применяли метод альфа Кронбаха, показатель CITC и средний показатель коррелированных пунктов (англ. mean inter-item correlation, MIIС). Показатель альфа Кронбаха больше 0,7, CITC не менее 0,4 и MIIС в пределах 0,15–0,5 свидетельствовали об адекватной согласованности теста [22, 23]. Надежность как устойчивость результата методики определяли с помощью повторного тестирования (ретеста) с применением коэффициента корреляции Пирсона. Для этого через 3–4 месяца после первого заполнения шкалы DS14-RU 76 пациентов повторно отвечали на вопросы опросника. Факторную структуру опросника DS14 исследовали при помощи ЭФА и конфирматорного факторного анализа (КФА). Проверку целесообразности использования ЭФА проводили по критерию выборочной адекватности Кайзера – Мейера – Олкина. Критерий сферичности Бартлетта применяли для проверки нулевой гипотезы об отсутствии корреляций между переменными в генеральной совокупности. При ЭФА использовали метод главных компонент с вращением по методу «варимакс». Определение числа главных компонент проводили при помощи парциального критерия минимального среднего (minimum average partial criterion, MAP) [24].

При выполнении КФА рассчитывали следующие показатели: критерий относительного согласия модели (comparative fit index, CFI), индекс Такера – Льюиса (Tucker-Lewis index, TLI), инкрементальный индекс соответствия (incremental fit index, IFI), среднеквадратичная ошибка аппроксимации (root mean-square error of approximation, RMSEA) и показатель частного  $\chi^2$  и числа степеней свободы ( $\chi^2/df$ ). Модель считалась хорошо согласованной с полученными экспериментальными данными при значениях CFI, TLI и IFI  $\geq 0,90$ , RMSEA менее 0,08 и показателя  $\chi^2/df$  менее 5 [25, 26]. Оценку конструктивной валидности между DS14 и MSPSS, HADS, RSI, STPI проводили с использованием корреляции Пирсона. Категориальные переменные сравнивали при помощи критерия  $\chi^2$ ; непрерывные переменные, распределенные нормально, – при помощи t-теста Стьюдента для независимых выборок. В случае ненормального распределения переменных применяли непараметрический критерий

**Таблица 1.** Характеристика участников исследования

Показатель	Условно здоровые добровольцы (n = 154)	Пациенты с ССЗ (n = 775)
Возраст, годы, M $\pm$ SD	38,9 $\pm$ 11,7	60,7 $\pm$ 9,8
Мужской пол, %	14,8	70,2
Наличие высшего образования, %	100,0	30,6
Женат/замужем, %	68,2	75,7
Тип личности Д (опросник DS14-RU), %	20,0	21,4

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Манна – Уитни. Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS v.21 и IBM SPSS AMOS v.21 в соответствии с правилами вариационной статистики [27].

## Результаты

Характеристика участников исследования дана в табл. 1. В группе условно здоровых добровольцев преобладали молодые женщины, в группе пациентов с ССЗ – мужчины старшего возраста. Почти каждый третий пациент с ССЗ имел высшее образование. Большинство участников исследования состояли в браке. Распространенность типа личности Д, определенного шкалой DS14-RU, среди пациентов с ССЗ составила 21,4%, среди условно здоровых участников – 20,0%. Всего среди участников исследования тип личности Д встречался у 21,3% пациентов.

Результаты анализа внутренней согласованности для различных вариантов опросника DS обобщены в табл. 2. Показатель CITC для вопроса № 3 в оригинальной шкале DS14 составил 0,21, что меньше допустимого уровня 0,40. Таким образом, изъятие вопроса № 3 «Я часто разговариваю с незнакомцами» из оригинальной версии опросника DS14 приводило к увеличению показателя альфа Кронбаха с 0,74 до 0,77 и, следовательно, к увеличению внутренней согласованности теста. Что касается расширенной версии опросника DS16, в этом случае показатель CITC для вопроса № 3 также был меньше порогового уровня 0,40 и составил 0,36. Не удовлетворял критериям внутренней согласованности и вопрос № 15 «Мне не нравится, когда вокруг меня много людей», показатель CITC для него составил 0,34. Вопрос № 16 «Я нервничаю, когда общаюсь со множеством людей», напротив, имел высокий показатель CITC – 0,56, и, следовательно,



Таблица 2. Показатели надежности для различных вариантов опросника DS

№ вопроса	Вопрос	Показатель СІТС			Значение альфа Кронбаха при удалении пункта				
		DS14	DS16	DS14-RU	DS14	DS16	DS14-RU		
Негативная возбудимость							0,78	0,79	0,80
2	Я часто беспокоюсь по пустякам	0,48	0,47	0,51	0,77	0,77	0,79		
4	Я часто чувствую себя несчастным	0,51	0,57	0,60	0,76	0,75	0,77		
5	Я часто раздражен	0,58	0,46	0,59	0,74	0,77	0,77		
7	Я мрачно смотрю на вещи	0,48	0,57	0,52	0,76	0,76	0,78		
9	Я часто в плохом настроении	0,52	0,53	0,58	0,75	0,76	0,77		
12	Я часто беспокоюсь о чем-либо	0,49	0,48	0,41	0,76	0,77	0,80		
13	Я часто чувствую подавленность	0,53	0,62	0,62	0,75	0,74	0,76		
Социальное ингибирование							0,74	0,79	0,80
1	Я легко контактирую с людьми при встрече	0,50	0,56	0,45	0,71	0,77	0,79		
3	Я часто разговариваю с незнакомцами	0,21	0,36	–	0,77	0,79	–		
6	Я часто чувствую себя скованным в социальных контактах	0,41	0,50	0,58	0,72	0,77	0,77		
8	Мне трудно начать разговор	0,55	0,63	0,60	0,69	0,75	0,76		
10	Я часто в плохом настроении	0,57	0,50	0,57	0,68	0,77	0,77		
11	Я предпочитаю держать с людьми дистанцию	0,48	0,50	0,46	0,71	0,77	0,79		
14	При общении с людьми я с трудом нахожу тему для разговора	0,54	0,47	0,62	0,69	0,77	0,76		
15	Мне не нравится, когда вокруг меня много людей	–	0,34	–	–	0,79	–		
16	Я нервничаю, когда общаюсь со множеством людей	–	0,56	0,48	–	0,76	0,79		

СІТС – corrected item-total correlation (показатель общей корреляции коррелированных пунктов)

изъятие этого вопроса приводило к снижению показателя альфа Кронбаха с 0,79 до 0,76.

Таким образом, в финальном варианте опросника DS14-RU в субшкале SI вопрос № 3 из оригинальной шкалы DS14 был заменен вопросом № 16 из расширенной версии – DS16, что привело к увеличению показателя альфа Кронбаха с 0,74 до 0,80 и, следовательно, к увеличению внутренней согласованности теста. В субшкале NA все включенные вопросы имели высокие показатели СІТС, как в оригинальном переводе опросника DS14, так и в расширенной версии DS16, что свидетельствовало о хорошей внутренней согласованности субшкалы NA и не требовало замены

ни одного вопроса. Эти данные были также подтверждены при анализе опросника DS14-RU – показатель СІТС для всех вопросов субшкалы NA превышал 0,40. Однако отметим, что вопрос № 13 «Я часто хандрю» в оригинальной версии опросника DS14 был заменен авторами на вопрос «Я часто чувствую подавленность» из альтернативного варианта перевода опросника DS14 [28], так как у части пациентов вызывал затруднения в связи с тем, что они не знали значение слова «хандра». Последующий анализ показал, что эта замена оказалась удачной, поскольку позволила улучшить внутреннюю согласованность шкалы NA: показатель СІТС для вопроса



Таблица 3. Матрица главных компонент опросника DS14-RU

№ вопроса	Вопрос	Фактор 1	Фактор 2	Общность ( $h^2$ )
Негативная возбудимость				
2	Я часто беспокоюсь по пустякам	0,69	-0,06	0,46
4	Я часто чувствую себя несчастным	0,72	0,15	0,54
5	Я часто раздражен	0,69	0,05	0,48
7	Я мрачно смотрю на вещи	0,60	0,32	0,46
9	Я часто в плохом настроении	0,61	0,31	0,50
12	Я часто беспокоюсь о чем-либо	0,56	0,07	0,32
13	Я часто чувствую подавленность	0,70	0,30	0,58
Собственное значение = 4,8				
Социальное ингибирование				
1	Я легко контактирую с людьми при встрече	0,03	-0,68	0,46
3	Я часто разговариваю с незнакомцами	–	–	–
6	Я часто чувствую себя скованным в социальных контактах	0,32	0,63	0,50
8	Мне трудно начать разговор	0,21	0,73	0,57
10	Я часто в плохом настроении	0,13	0,66	0,45
11	Я предпочитаю держать с людьми дистанцию	0,06	0,60	0,36
14	При общении с людьми я с трудом нахожу тему для разговора	0,11	0,73	0,54
15	Мне не нравится, когда вокруг меня много людей	–	–	–
16	Я нервничаю, когда общаюсь со множеством людей	0,38	0,51	0,41
Собственное значение = 1,9				

№ 13 увеличился с 0,53 (опросник DS14) до 0,62 (опросники DS16 и DS14-RU). В итоге показатель альфа Кронбаха в финальной версии опросника DS14-RU и для субшкалы NA, и для субшкалы SI составил 0,80. Значение показателя МПС для шкалы NA было 0,39, для шкалы SI – 0,37, что

также говорило о хорошей согласованности полученного теста.

Опросник DS14-RU обладал хорошей ретестовой надежностью: в среднем через 3,6 месяца тест-ретестовый коэффициент корреляции Пирсона для субшкалы NA составил 0,70, для

**Таблица 4.** Корреляция субшкал опросника DS14 «Негативная возбудимость» и «Социальное ингибирование» со шкалами MSPSS, HADS, RSI и STPI

Показатель	1	2	3	4	5	6	7	8	9
DS14-RU: негативная возбудимость	–								
DS14-RU: социальное ингибирование	0,50**	–							
MSPSS: социальная поддержка	-0,16**	-0,24**	–						
HADS: тревога	0,47**	0,28**	-0,19**	–					
HADS: депрессия	0,32**	0,25**	-0,30**	0,44**	–				
RSI: стресс	0,43**	0,31**	-0,08	0,35**	0,23**	–			
STPI: любознательность	-0,23**	-0,11*	0,14**	-0,01	-0,23**	0,05	–		
STPI: агрессивность	0,26**	0,15**	-0,08	0,26**	0,20**	0,40**	0,09	–	
STPI: тревожность	0,49**	0,33**	-0,10*	0,53**	0,33**	0,54**	0,01	0,45**	–
STPI: депрессивность	0,61**	0,36**	-0,19**	0,44**	0,36**	0,39**	-0,35**	0,33**	0,62**

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии), MSPSS – The Multidimensional Scale of Perceived Social Support (Многомерная шкала восприятия социальной поддержки), RSI – Reeder Stress Inventory (Шкала самооценки психосоциального стресса), STPI – The State-Trait Personality Inventory (Восьмифакторный личностный опросник Спилберга – Радюка)

Уровень значимости различий: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

**Таблица 5.** Средние значения баллов по шкалам MSPSS, HADS, RSI и STPI в зависимости от наличия/отсутствия типа личности Д

Показатель	Тип Д, $M \pm SD$	Без типа Д, $M \pm SD$	Значение $p$
MSPSS: социальная поддержка	65,9 ± 14,4	72,2 ± 12,9	< 0,001
HADS: тревога	8,4 ± 3,2	5,5 ± 3,4	< 0,001
HADS: депрессия	6,4 ± 3,3	4,5 ± 3,1	< 0,001
RSI: психосоциальный стресс	1,09 ± 0,63	0,69 ± 0,52	< 0,001
STPI: любознательность	28,2 ± 5,6	30,7 ± 6,5	< 0,01
STPI: агрессивность	15,6 ± 3,7	14,4 ± 3,1	< 0,01
STPI: тревожность	18,6 ± 3,5	15,8 ± 3,3	< 0,001
STPI: депрессивность	19,4 ± 3,9	16,0 ± 3,7	< 0,001

субшкалы SI – 0,71. Значения критерия адекватности выборки Кайзера – Мейера – Олкина (0,87) и критерия сферичности Бартлетта ( $\chi^2(91) = 4153,3$ ,  $p < 0,001$ ) свидетельствуют о том, что корреляционная матрица для шкалы DS14-RU может быть подвергнута дальнейшему факторному анализу. Результаты факторного анализа отражены в табл. 3. Методом MAP были отобраны две главные компоненты (фактора) с собственными значениями более единицы, которые можно обозначить как NA и SI.

Двухфакторная модель объясняет 47,5% общей дисперсии (34,2% – первый фактор и 13,3% – второй фактор). Из данных табл. 3 видно, что факторные нагрузки и показатель общности ( $h^2$ ) для вопросов в двухфакторном решении были достаточно высоки и колебались в пределах от 0,51 до 0,73 и от 0,32 до 0,58 соответственно. Таким образом, двухфакторное решение соответствует теоретическим представлениям о структуре.

Двухфакторная структура шкалы DS14-RU была также подтверждена при помощи КФА. При этом показатели  $\chi^2/df$ , CFI, TLI, IFI и RMSEA для двухфакторного решения составили 4,7, 0,93, 0,92, 0,93 и 0,064 (90% доверительный интервал 0,057–0,070) соответственно, что свидетельствует о полном соответствии теоретической двухфакторной модели полученным экспериментальным данным. Конструктивная валидность была подтверждена при помощи корреляционного анализа (табл. 4). Установлено, что шкала NA имеет положительную корреляцию со шкалами тревоги, депрессии (HADS) и психосоциального стресса (RSI), а также с агрессивностью, тревожностью и депрессивностью как свойствами личности (STPI). Аналогичные, но менее выраженные связи были установлены в отношении шкалы SI. В то же время между шкалами NA и SI выявлена отрицательная корреляция со шкалой социальной поддержки (MSPSS) и любознательностью как свойством личности (STPI).

Средние значения баллов по шкалам тревоги, депрессии, психосоциального стресса, агрессивности, тревожности и депрессивности были статистически значимо выше в группе пациентов с типом личности Д (табл. 5). В то же время такие пациенты имели статистически значимо меньшие показатели по шкалам социальной поддержки и любознательности.

## Обсуждение

По данным нашего исследования, распространенность типа личности Д при использовании новой русскоязычной версии опросника (DS14-RU) среди пациентов с ССЗ составила 21,4%, среди условно здоровых участников – 20,0%, что несколько отличается от данных литературы по пациентам с ССЗ. Распространенность типа личности Д среди пациентов с ССЗ в мировых исследованиях колеблется от 23 до 53%, среди здоровых людей в разных популяциях – от 13 до 38% [2]. В то же время в исследовании, проведенном в России, данный тип личности был выявлен у 19,3% больных с наличием атеросклеротического поражения различной локализации, что вполне сопоставимо с полученными нами данными [29]. В некоторых работах показано более частое выявление типа личности Д среди пациентов с ССЗ, чем среди здоровых участников [30]. Однако в исследовании, проведенном в Китае, распространенность типа личности Д среди пациентов с ИБС и среди здоровых людей была одинакова (31,4 и 31,9% соответственно) [31]. В исследовании, проведенном в Германии, напротив, распространенность типа личности Д была ниже среди кардиологических пациентов (25%), чем среди здоровых людей (32,5%) [32]. Такие противоречивые результаты могут объясняться различиями в половозрастном составе различных выборок и неучитываемым действием сопутствующих факторов риска ССЗ, таких как злоупотребление алкоголем, наличие сахарного диабета, ожирения, а также других психосоциальных факторов.

В данной работе авторы обнаружили положительную корреляционную связь между NA и стрессом. Это полностью соответствует представлениям о том, что тип личности Д является дистрессорным и ассоциирован с высоким психоэмоциональным напряжением [2]. В исследовании S.S. Pedersen и соавт. была показана отрицательная корреляционная связь компонентов типа личности Д с субшкалами социальной поддержки [33]. Такие же взаимосвязи были обнаружены и в нашей работе. C.Y. Weng и соавт.

наблюдали положительную корреляционную связь между NA и SI с экспрессией враждебности и суммарным баллом по шкале враждебности, при этом корреляционные связи были более выражены для негативной возбудимости [11].

Результаты предыдущих работ показали положительную корреляцию между NA и SI с уровнями тревоги, депрессии [7], враждебности [11], что согласуется с результатами данного исследования. Обратная корреляционная зависимость была обнаружена между SI и экстраверсией [6]. Для экстраверсии характерны общительность и обращенность индивида вовне, широкий круг знакомств, необходимость в социальных контактах и потребность вступать во взаимодействие с внешним миром. Таким образом, любознательность и социальная поддержка, которые в какой-то степени отражают экстраверсию, в теории должны отрицательно коррелировать с SI, что подтверждается результатами данного исследования.

## Заключение

В данном исследовании обнаружена положительная корреляционная связь между NA и стрессом, что полностью соответствует представлениям о том, что тип личности Д является дистрессорным и ассоциирован с высоким психоэмоциональным напряжением. Мы также выявили закономерности, которые в своих работах отметили и другие ученые по всему миру. Все это говорит о конструктивной валидности русскоязычной версии опросника DS14-RU. Результаты работы свидетельствуют о том, что люди с типом личности Д имеют более высокие значения показателей тревоги и депрессии, а также агрессивности, меньший уровень социальной поддержки, что также хорошо согласуется с результатами предыдущих исследований и представлениями о данном типе личности. Наше исследование показало, что разработанная русскоязычная версия опросника имеет двухфакторную структуру, и подтвердило структурную и конструктивную валидность новой русскоязычной версии опросника DS14-RU, а также хорошую внутреннюю согласованность новой шкалы.

Новая русскоязычная версия опросника DS14-RU в целом соответствует англоязычной версии в отношении надежности и внутренней структуры шкалы, конструктивная валидность опросника подтверждается результатами корреляционного анализа. Таким образом, методика может применяться для определения типа личности Д. ©



## Приложение

### Опросник DS14-RU (14-item Type D Scale Russian, русскоязычная версия 14-пунктовой шкалы выявления типа личности Д)

Ниже приведен ряд заявлений, которые люди часто используют для характеристики самих себя. Пожалуйста, прочтите каждое заявление и обведите кружком соответствующую Вашему ответу цифру. Здесь нет правильных или неправильных ответов, значение имеет лишь Ваше мнение.

№ п/п	Суждение	Ответ, количество баллов				
		неверно	скорее неверно	не знаю	скорее верно	верно
1	Я легко контактирую с людьми при встрече	0	1	2	3	4
2	Я часто беспокоюсь по пустякам	0	1	2	3	4
3	Я нервничаю, когда общаюсь со множеством людей	0	1	2	3	4
4	Я часто чувствую себя несчастным	0	1	2	3	4
5	Я часто раздражен	0	1	2	3	4
6	Я часто чувствую себя скованным при общении с людьми	0	1	2	3	4
7	Я мрачно смотрю на вещи	0	1	2	3	4
8	Мне трудно начать разговор	0	1	2	3	4
9	Я часто в плохом настроении	0	1	2	3	4
10	Я закрытый человек	0	1	2	3	4
11	Я предпочитаю держать с людьми дистанцию	0	1	2	3	4
12	Я часто беспокоюсь о чем-либо	0	1	2	3	4
13	Я часто чувствую подавленность	0	1	2	3	4
14	При общении с людьми я с трудом нахожу тему для разговора	0	1	2	3	4

Сумма баллов по обоим шкалам (негативной возбудимости и социального ингибирования) варьирует от 0 до 28 и рассчитывается следующим образом: а) негативная возбудимость = сумма баллов при ответах на вопросы 2, 4, 5, 7, 9, 12, 13; б) социальное ингибирование = сумма баллов при ответах на вопросы 1 (ответ «нет»), 3, 6, 8, 10, 11, 14. Испытуемый имеет тип личности Д, если количество баллов по показателям негативной возбудимости и социального ингибирования равно или превышает 10.



## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

Г.С. Пушкарев – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста;

С.Т. Мацкеплишвили – анализ результатов, написание текста, статистическая обработка данных, редактирование рукописи; В.А. Кузнецов – разработка дизайна проекта, формирование групп пациентов, сбор материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература

- Grande G, Romppel M, Barth J. Association between Type D personality and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med.* 2012;43(3):299–310. doi: 10.1007/s12160-011-9339-0.
- Сумин АН. Поведенческий тип личности Д (дистрессорный) при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиология.* 2010;50(10):66–73.
- Pedersen SS, Denollet J. Is type D personality here to stay? Emerging evidence across cardiovascular disease patient groups. *Current Cardiology Reviews.* 2006;2(3):205–213. doi: 10.2174/157340306778019441.
- Pedersen SS, Denollet J. Type D personality, cardiac events, and impaired quality of life: a review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003;10(4):241–248. doi: 10.1097/00149831-200308000-00005.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(5):637–651. doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.005.
- Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med.* 2005;67(1):89–97. doi: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49.
- Spindler H, Kruse C, Zwisler AD, Pedersen SS. Increased anxiety and depression in Danish cardiac patients with a type D personality: cross-validation of the Type D Scale (DS14). *Int J Behav Med.* 2009;16(2):98–107. doi: 10.1007/s12529-009-9037-5.
- Christodoulou C, Douzenis A, Mommersteeg PM, Rallidis L, Poullos A, Efstathiou V, Bouras G, Varounis C, Korkoliakou P, Palios J, Kremastinos DT, Lykouras L. A case-control validation of Type D personality in Greek patients with stable coronary heart disease. *Ann Gen Psychiatry.* 2013;12(1):38. doi: 10.1186/1744-859X-12-38.
- Svansdottir E, Karlsson HD, Gudnason T, Olason DT, Thorgilsson H, Sigtryggsdottir U, Sijbrands EJ, Pedersen SS, Denollet J. Validity of Type D personality in Iceland: association with disease severity and risk markers in cardiac patients. *J Behav Med.* 2012;35(2):155–166. doi: 10.1007/s10865-011-9337-5.
- Ogińska-Bulik N, Juczyński Z. Type D personality in Poland: Validity and application of the Polish DS14. *Polish Psychological Bulletin.* 2009;40(3):130–136. doi: 10.2478/s10059-009-0029-8.
- Weng CY, Denollet J, Lin CL, Lin TK, Wang WC, Lin JJ, Wong SS, Mols F. The validity of the Type D construct and its assessment in Taiwan. *BMC Psychiatry.* 2013;13:46. doi: 10.1186/1471-244X-13-46.
- Lim HE, Lee MS, Ko YH, Park YM, Joe SH, Kim YK, Han C, Lee HY, Pedersen SS, Denollet J. Assessment of the type D personality construct in the Korean population: a validation study of the Korean DS14. *J Korean Med Sci.* 2011;26(1):116–123. doi: 10.3346/jkms.2011.26.1.116.
- Bai J-Y, Zhao X-R, Xu X-F. Reliability and validity of the Type D personality scale in Chinese. *Chin Ment Health J.* 2007;21(5):329–332.
- Пушкарев ГС, Кузнецов ВА, Ярославская ЕИ, Бессонов ИС. Надежность и валидность русскоязычной версии шкалы DS14 у больных ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(6):50–54. doi: 10.15829/1560-4071-2016-6-50-54.
- Pedersen SS, Yagensky A, Smith OR, Yagenska O, Shpak V, Denollet J. Preliminary evidence for the cross-cultural utility of the type D personality construct in the Ukraine. *Int J Behav Med.* 2009;16(2):108–115. doi: 10.1007/s12529-008-9022-4.
- Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW. *The ESC textbook of cardiovascular medicine.* 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Oxford University Press, 2009.
- Denollet J. Type D personality. A potential risk factor refined. *J Psychosom Res.* 2000;49(4):255–266. doi: 10.1016/S0022-3999(00)00177-X.
- Кузнецов ВА, Пушкарев ГС, Ярославская ЕИ. Надежность и валидность русскоязычной версии многомерной шкалы восприятия социальной поддержки (MSPSS). *Психологические исследования.* 2015;8(41):10–22.
- Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69–77. doi: 10.1016/S0022-3999(01)00296-3.
- Macleod J, Smith GD, Heslop P, Metcalfe C, Carroll D, Hart C. Are the effects of psychosocial exposures attributable to confounding? Evidence from a prospective observational study on psychological stress and mortality. *J Epidemiol Community Health.* 2001;55(12):878–884. doi: 10.1136/jech.55.12.878.
- Радюк ОМ. Восьмифакторный личностный опросник Спилбергера – Радюка: учебное пособие. Минск: Издательство Белорусского государственного университета; 2009. 76 с.
- Clark LA, Watson D. Constructing validity: Basic issues in objective scale development. *Psychological Assessment.* 1995;7(3):309–319. doi: 10.1037/1040-3590.7.3.309.
- Gliem JA, Gliem RR. Calculating, interpreting, and reporting Cronbach's alpha reliability coefficient for Likert-type scales. In: *Midwest Research to Practice Conference.* Bloomington: Indiana University; 2003. pp. 82–88.
- Ruscio J, Roche B. Determining the number of factors to retain in an exploratory factor analysis using comparison data of known factorial structure. *Psychol Assess.* 2012;24(2):282–292. doi: 10.1037/a0025697.
- Schumacker RE, Lomax RG. *A beginner's guide to structural equation modeling.* 3<sup>rd</sup> ed. New York; London: Routledge Taylor & Francis Group; 2010. 510 p.
- Hu L, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling.* 1999;6(1):1–55. doi: 10.1080/10705519909540118.
- Шойхет ЯН, Мамаев АН. Проверка гипотез методами математической статистики (количественные данные). *Проблемы клинической медицины.* 2013;2(31):94–100.
- Сумин АН, Райх ОИ, Сумина ЛЮ, Барбараш НА. Тип личности Д при сердечно-сосудистых заболеваниях: клиническое значе-



- ние, методика выявления. Кемерово: ФГБУ «НИИ КПССЗ»; 2012. 51 с.
29. Сумин АН, Райх ОИ, Карпович АВ, Корок ЕВ, Безденежных АВ, Бохан ЯЕ, Барбараш ОЛ. Тип личности у больных атеросклерозом разной локализации: распространенность и клинические особенности. *Клиническая медицина*. 2012;90(4):43–49.
30. Pedersen SS, Denollet J. Validity of the Type D personality construct in Danish post-MI patients and healthy controls. *J Psychosom Res*. 2004;57(3):265–272. doi: 10.1016/S0022-3999(03)00614-7.
31. Yu XN, Zhang J, Liu X. Application of the Type D Scale (DS14) in Chinese coronary heart disease patients and healthy controls. *J Psychosom Res*. 2008;65(6):595–601. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.06.009.
32. Grande G, Jordan J, Kümmel M, Struwe C, Schubmann R, Schulze F, Unterberg C, von Känel R, Kudielka BM, Fischer J, Herrmann-Lingen C. Evaluation der deutschen Typ-D-Skala (DS14) und Prävalenz der Typ-D-Persönlichkeit bei kardiologischen und psychosomatischen Patienten sowie Gesunden [Evaluation of the German Type D Scale (DS14) and prevalence of the Type D personality pattern in cardiological and psychosomatic patients and healthy subjects]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2004;54(11):413–422. German. doi: 10.1055/s-2004-828376.
33. Pedersen SS, Spindler H, Erdman RA, Denollet J. Poor perceived social support in implantable cardioverter defibrillator (ICD) patients and their partners: cross-validation of the multidimensional scale of perceived social support. *Psychosomatics*. 2009;50(5):461–467. doi: 10.1176/appi.psy.50.5.461.
1. Grande G, Romppel M, Barth J. Association between type D personality and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2012;43(3):299–310. doi: 10.1007/s12160-011-9339-0.
2. Sumin AN. [Behavioral type D personality (distressor) in cardiovascular diseases]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2010;50(10):66–73. Russian.
3. Pedersen SS, Denollet J. Is type D personality here to stay? Emerging evidence across cardiovascular disease patient groups. *Current Cardiology Reviews*. 2006;2(3):205–213. doi: 10.2174/157340306778019441.
4. Pedersen SS, Denollet J. Type D personality, cardiac events, and impaired quality of life: a review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10(4):241–248. doi: 10.1097/00149831-200308000-00005.
5. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):637–651. doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.005.
6. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med*. 2005;67(1):89–97. doi: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49.
7. Spindler H, Kruse C, Zwisler AD, Pedersen SS. Increased anxiety and depression in Danish cardiac patients with a type D personality: cross-validation of the Type D Scale (DS14). *Int J Behav Med*. 2009;16(2):98–107. doi: 10.1007/s12529-009-9037-5.
8. Christodoulou C, Douzenis A, Mommersteeg PM, Rallidis L, Poullos A, Efstathiou V, Bouras G, Varounis C, Korkoliakou P, Palios J, Kremastinos DT, Lykouras L. A case-control validation of Type D personality in Greek patients with stable coronary heart disease. *Ann Gen Psychiatry*. 2013;12(1):38. doi: 10.1186/1744-859X-12-38.
9. Svansdottir E, Karlsson HD, Gudnason T, Olason DT, Thorgilsson H, Sigtryggdottir U, Sijbrands EJ, Pedersen SS, Denollet J. Validity of Type D personality in Iceland: association with disease severity and risk markers in cardiac patients. *J Behav Med*. 2012;35(2):155–166. doi: 10.1007/s10865-011-9337-5.
10. Ogińska-Bulik N, Juczyński Z. Type D personality in Poland: Validity and application of the Polish DS14. *Polish Psychological Bulletin*. 2009;40(3):130–136. doi: 10.2478/s10059-009-0029-8.
11. Weng CY, Denollet J, Lin CL, Lin TK, Wang WC, Lin JJ, Wong SS, Mols F. The validity of the Type D construct and its assessment in Taiwan. *BMC Psychiatry*. 2013;13:46. doi: 10.1186/1471-244X-13-46.
12. Lim HE, Lee MS, Ko YH, Park YM, Joe SH, Kim YK, Han C, Lee HY, Pedersen SS, Denollet J. Assessment of the type D personality construct in the Korean population: a validation study of the Korean DS14. *J Korean Med Sci*. 2011;26(1):116–123. doi: 10.3346/jkms.2011.26.1.116.
13. Bai J-Y, Zhao X-R, Xu X-F. Reliability and validity of the Type D personality scale in Chinese. *Chin Ment Health J*. 2007;21(5):329–332.
14. Pushkarev GS, Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Bessonov IS. [Reliability and validity of Russian version of DS14 score for ischemic heart disease patients]. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(6):50–54. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2016-6-50-54.
15. Pedersen SS, Yagensky A, Smith OR, Yagenska O, Shpak V, Denollet J. Preliminary evidence for the cross-cultural utility of the type D personality construct in the Ukraine. *Int J Behav Med*. 2009;16(2):108–115. doi: 10.1007/s12529-008-9022-4.
16. Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW. The ESC textbook of cardiovascular medicine. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Oxford University Press, 2009.
17. Denollet J. Type D personality. A potential risk factor refined. *J Psychosom Res*. 2000;49(4):255–266. doi: 10.1016/S0022-3999(00)00177-x.
18. Kuznetsov VA, Pushkarev GS, Yaroslavskaya EI. [Reliability and validity of the Russian version of multidimensional scale of perceived social support (MSPSS)]. *Psychological Studies*. 2015;8(41):10–22. Russian.
19. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69–77. doi: 10.1016/S0022-3999(01)00296-3.
20. Macleod J, Smith GD, Heslop P, Metcalfe C, Carroll D, Hart C. Are the effects of psychosocial exposures attributable to confounding? Evidence from a prospective observational study on psychological stress and mortality. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55(12):878–884. doi: 10.1136/jech.55.12.878.
21. Radyuk OM. [Spielberger-Radyuk eight factor personality inventory]. Minsk: Izdatel'stvo Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta [Belarusian State University Press]; 2009. 76 p. Russian.
22. Clark LA, Watson D. Constructing validity: Basic issues in objective scale development. *Psychological Assessment*. 1995;7(3):309–319. doi: 10.1037/1040-3590.7.3.309.
23. Gliem JA, Gliem RR. Calculating, interpreting, and reporting Cronbach's alpha reliability coefficient for Likert-type scales. In: *Midwest Research to Practice Conference*. Bloomington: Indiana University; 2003. pp. 82–88.
24. Ruscio J, Roche B. Determining the number of factors to retain in an exploratory factor analysis using comparison data of known factorial structure. *Psychol Assess*. 2012;24(2):282–292. doi: 10.1037/a0025697.
25. Schumacker RE, Lomax RG. A beginner's guide to structural equation modeling. 3<sup>rd</sup> ed. New York; London: Routledge Taylor & Francis Group; 2010. 510 p.
26. Hu L, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling*. 1999;6(1):1–55. doi: 10.1080/10705519909540118.
27. Shoikhet YN, Mamaev AN. [Hypothesis testing methods of mathematical statistics (quantitative data)]. *Problems of Clinical Medicine*. 2013;2(31):94–100. Russian.
28. Sumin AN, Raikh OI, Sumina LY, Barbarash NA. [Personality type D in cardiovascular diseases: clinical significance, current methodology]. *Kemerovo: NII KPSSZ*; 2012. 51 p. Russian.



29. Sumin AN, Raikh OI, Karpovich AV, Korok EV, Bezdenezhnykh AV, Bokhan YaE, Barbarash OL. [Personality types in patients with atherosclerosis of different localization: prevalence and clinical features]. *Clinical Medicine*. 2012;90(4): 43–49. Russian.
30. Pedersen SS, Denollet J. Validity of the Type D personality construct in Danish post-MI patients and healthy controls. *J Psychosom Res*. 2004;57(3):265–272. doi: 10.1016/S0022-3999(03)00614-7.
31. Yu XN, Zhang J, Liu X. Application of the Type D Scale (DS14) in Chinese coronary heart disease patients and healthy controls. *J Psychosom Res*. 2008;65(6):595–601. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.06.009.
32. Grande G, Jordan J, Kümmel M, Struwe C, Schubmann R, Schulze F, Unterberg C, von Känel R, Kudielka BM, Fischer J, Herrmann-Lingen C. Evaluation der deutschen Typ-D-Skala (DS14) und Prävalenz der Typ-D-Persönlichkeit bei kardiologischen und psychosomatischen Patienten sowie Gesunden [Evaluation of the German Type D Scale (DS14) and prevalence of the Type D personality pattern in cardiological and psychosomatic patients and healthy subjects]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2004;54(11): 413–422. German. doi: 10.1055/s-2004-828376.
33. Pedersen SS, Spinder H, Erdman RA, Denollet J. Poor perceived social support in implantable cardioverter defibrillator (ICD) patients and their partners: cross-validation of the multidimensional scale of perceived social support. *Psychosomatics*. 2009;50(5):461–467. doi: 10.1176/appi.psy.50.5.461.

## The new Russian language version of the DS14-RU questionnaire: reliability and validity assessment

G.S. Pushkarev<sup>1</sup> • S.T. Matskeplishvili<sup>2</sup> • V.A. Kuznetsov<sup>1</sup>

**Aim:** To select new items for a new Russian language version of the DS14-RU scale and to assess the reliability and validity of the new Russian-language version of the questionnaire.

**Materials and methods:** A total of 929 subjects were recruited into the study, including 496 (53.4%) patients with coronary heart disease, 195 (21.0%) patients with chronic heart failure, 84 (9.0%) patients with arterial hypertension, and 154 (16.6%) healthy volunteers. 565 (60.8%) of the participants were men and 364 (39.2%) women. Their age ranged from 21 to 90 years (mean ± SD 57.5 ± 12.7 years). The respondents completed the extended and the new DS version, as well as the HADS, MSPSS, RSI, and STPI questionnaires.

**Results:** The prevalence of type D personality by the DS14-RU scale among the patients with cardiovascular diseases was 21.4% and among healthy participants 20.0%. The new DS14-RU version had high internal consistency, with the Cronbach's alpha for the negative affectivity (NA) and social inhibition (SI) subscales of 0.80. The two-factor structure of the DS14-RU was confirmed by and exploratory and confirmatory factor analysis, with  $\chi^2/df$ , CFI, TLI, IFI, and RMSEA indices for the two-factor solution being 4.7, 0.90, 0.88, 0.90 and 0.069, respectively. It was found that the NA scale was positively correlated with HADS anxiety score,

STPI trait anxiety score, HADS depression and STPI depression scores, as well as with RSI psychosocial stress score. Similar but less strong correlations were found for the SI scale. There was also a negative correlation with curiosity and a positive correlation with aggressiveness, as personality traits assessed by STPI.

**Conclusion:** The new Russian-language version of the DS14-RU questionnaire generally corresponds to the English-language version in terms of the reliability and internal structure of the scale. The construct validity of the questionnaire has been confirmed by the results of correlation analysis. Thus, the technique can be used to identify the type D personality.

**Key words:** type D personality, questionnaire, reliability, validity, confirmatory factor analysis, coronary heart disease

**For citation:** Pushkarev GS, Matskeplishvili ST, Kuznetsov VA. The new Russian language version of the DS14-RU questionnaire: reliability and validity assessment. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(2):113–124. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-033.

Received 31 May 2021; revised 13 June 2021; accepted 15 June 2021; published online 23 June 2021

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors' contributions

G.S. Pushkarev, the study concept and design, data collection, management and analysis, text writing; S.T. Matskeplishvili, analysis of the results, statistical analysis, text writing and editing; V.A. Kuznetsov, the development of the project design, recruitment of the patient groups, data collection, analysis and interpretation of the results, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

**Georgiy S. Pushkarev** – MD, PhD, Research Fellow<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1555-5725>

✉ 111 Mel'nikayte ul., Tyumen, 625026, Russian Federation. Tel.: +7 (382) 228 30 03.  
E-mail: pushkarev7310-1@national-university.info

**Simon T. Matskeplishvili** – MD, PhD, Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director on Science, Head of Department of Biomedical Informatics, Medical Science and Educational Center<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5670-167X>.  
Tel.: +7 (495) 531 27 27.

E-mail: matskeplishvili7310-1@uoel.uk

**Vadim A. Kuznetsov** – MD, PhD, Professor, Scientific Consultant<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1970-2606>. Tel.: +7 (382) 228 30 03.  
E-mail: kuznetsov7310-1@uoel.uk

<sup>1</sup>Tyumen Cardiology Research Center, branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science; 111 Mel'nikayte ul., Tyumen, 625026, Russian Federation

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie gory, Moscow, 119991, Russian Federation



Оригинальная статья

# Клиническая характеристика и лечение амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Московской области

Чернявская Т.К.<sup>1</sup> • Глезер М.Г.<sup>2</sup>

**Цель** – дать клиническую характеристику пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в Московской области и оценить соответствие текущей терапии актуальным клиническим рекомендациям.

**Материал и методы.** На основании информации, предоставленной 11 амбулаторно-поликлиническими организациями Московской области в декабре 2019 г., проанализированы данные об анамнезе 286 пациентов с диагнозом ХСН, включая сопутствующие заболевания, характер проведенного обследования и его результаты, а также о текущей терапии.

**Результаты.** В анамнезе наиболее частым заболеванием была артериальная гипертония – 95,1%. У 53,8% регистрировали инфаркт миокарда, у 37,8% – сахарный диабет, у 34,6% – фибрилляцию предсердий. Реже встречались хроническая болезнь почек (18,5%), пороки сердца (11,9%), инсульт (10,5%). Из сопутствующих не сердечно-сосудистых заболеваний наиболее часто регистрировали

заболевания желудочно-кишечного тракта (25,2%), хроническую обструктивную болезнь легких или бронхиальную астму (9,8%), анемию (5,2%). Только 8% пациентов имели одно заболевание, тогда как 72% – 2–3 заболевания и 20% – 4 и более. В среднем у одного пациента было 2,7 диагноза. Эхокардиографическое исследование выполнено в 82,9% случаев. В среднем фракция выброса составила  $51,0 \pm 10,11\%$ , фракция выброса 40% и менее была у 11,5% пациентов. Скорость клубочковой фильтрации рассчитана у 58,7% пациентов: уровень менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отмечен у 35,9%, 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и ниже – у 3,6%. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, сакубитрил/валсартан) получали 83,2% пациентов, бета-адреноблокаторы – 79,0%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 53,1%. Гликозиды назначены 6,9%, диуретики – 51,1% больных.

В большинстве случаев назначенные дозы были ниже рекомендованных в международных документах.

**Заключение.** Подтверждена необходимость увеличения приверженности врачей выполнению клинических рекомендаций в отношении обследования и лечения пациентов с ХСН.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, клинические рекомендации, госпитализация, болезнь-модифицирующие препараты, региональные особенности

**Для цитирования:** Чернявская ТК, Глезер МГ. Клиническая характеристика и лечение амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Московской области. Альманах клинической медицины. 2021;49(2):125–131. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-023.

Поступила 28.03.2021; доработана 27.04.2021; принята к публикации 30.04.2021; опубликована онлайн 20.05.2021

**Х**роническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой одну из актуальных проблем кардиологии в связи с нарастающей распространенностью среди населения, особенно в старших возрастных группах, что вносит весомый вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и повышает количество госпитализаций [1–3]. Это обуславливает проведение интенсивных исследований по оптимизации терапии пациентов с ХСН и организационных преобразований с целью снизить смертность и оптимизировать структуру затрат [4–6]. Однако отмечаются значимые региональные различия не только в распространенности и структуре заболеваний, которые приводят к развитию ХСН, но и в характере проводимой терапии [7–10].

Московская область – второй по численности населения регион в Российской Федерации, имеющий не только городское, но и сельское население (18,6%). При этом 24% жителей старше трудоспособного возраста [11].

Цель настоящего исследования – привести данные о клинической характеристике пациентов с ХСН в Московской области и оценить соответствие текущей терапии актуальным клиническим рекомендациям.

## Материал и методы

Проведен анализ демографических и клинических характеристик пациентов, наблюдающихся в амбулаторном звене с диагнозом ХСН, в том числе данных об их анамнезе, сопутствующих заболеваниях, характере проведенного

обследования и его результатах, а также о текущей терапии.

Медицинским организациям Московской области было предложено предоставить информацию о 10–15 пациентах с ХСН. С целью унификации собираемых показателей и дальнейшего их внесения в базу данных разработана таблица, которая включала в себя следующие параметры: возраст, пол, масса тела, функциональный класс и стадия ХСН по В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско, наличие в анамнезе артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, инсульта, наличие фибрилляции предсердий, сахарного диабета (СД), хронической почечной недостаточности, пороков сердца, хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы, заболеваний желудочно-кишечного тракта, анемии. Кроме того, собирали информацию о госпитализациях по поводу сердечно-сосудистых заболеваний и их количеству за последние 12 месяцев, данные о величине артериального давления (АД), частоте сердечных сокращений, фракции выброса (ФВ), скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Проведен учет лекарственной терапии с указанием торговых названий препаратов, точных доз и кратности приема. Данные были собраны в течение одного месяца (декабрь 2019 г.).

*Статистическая обработка данных.* Использованы методы описательной статистики. Для количественных показателей, распределенных по нормальному закону, рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение; для количественных показателей, не распределенных по нормальному закону, – среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения, а также медиану и первый и третий квартили. Для качественных показателей или количественных показателей, принимающих только небольшое число возможных значений, вычисляли абсолютную и относительную частоту встречаемости каждого из возможных значений. Анализ проводили с помощью программы для работы с электронными таблицами Microsoft Office Excel.

## Результаты

Собрана информация от 11 медицинских организаций Московской области, оказывающих амбулаторно-поликлиническую помощь пациентам с ХСН. Из заполненных анкет пригодными для анализа оказались 286. Возраст пациентов в среднем по группе составил  $66 \pm 10,9$  года, масса тела –  $87,7 \pm 17,2$  кг. Мужчин было 177 (61,9%).

В анамнезе наиболее частыми заболеваниями были артериальная гипертензия ( $n = 272$ ; 95,1%),

**Чернявская Татьяна Константиновна** – канд. мед. наук, доцент, заместитель директора по организационно-методической работе<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. E-mail: [sozona1974@mail.ru](mailto:sozona1974@mail.ru)

**Глезер Мария Генриховна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1924>. E-mail: [287ast@mail.ru](mailto:287ast@mail.ru)

перенесенный инфаркт миокарда ( $n = 154$ ; 53,8%), СД ( $n = 108$ ; 37,8%), фибрилляция предсердий ( $n = 99$ ; 34,6%). Реже встречались такие заболевания и состояния, как хроническая болезнь почек (ХБП) ( $n = 53$ ; 18,5%), пороки сердца ( $n = 34$ ; 11,9%), острое нарушение мозгового кровообращения ( $n = 30$ ; 10,5%).

Из сопутствующих не сердечно-сосудистых заболеваний у каждого четвертого пациента встречались те или иные заболевания желудочно-кишечного тракта ( $n = 72$ ; 25,2%), хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма ( $n = 28$ ; 9,8%), анемия ( $n = 15$ ; 5,2%). На рис. 1 представлено распределение пациентов по количеству заболеваний, встречающихся у одного пациента. Видно, что лишь 8% имели одно заболевание, в то время как у 72% наблюдались 2–3 заболевания и 20% имели по 4 и более диагнозов. Таким образом, у одного пациента в среднем было 2,7 диагноза, из них 1,72 диагноза сердечно-сосудистых заболеваний и 1 не сердечно-сосудистый диагноз.

При оценке параметров гемодинамики установлено, что в среднем по группе пациентов с ХСН систолическое АД составило  $130,9 \pm 15,1$  мм рт. ст., диастолическое АД –  $79,4 \pm 9,6$  мм рт. ст. (рис. 2). Частота сердечных сокращений в среднем составила  $72,6 \pm 10,9$  удара в минуту.

Эхокардиографическое исследование было проведено 237 пациентам, что составило 82,9%. В среднем ФВ составила  $51,0 \pm 10,11\%$ . Доля пациентов с ФВ менее 50% была 39%, при этом лишь 33 (11,5%) пациента имели ФВ 40% и менее.

СКФ рассчитана у 168 (58,7%) пациентов, ее средние значения по группе были  $63,8 \pm 15,9$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> имели 35,9%, и у 6 (3,6%) человек СКФ была 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и ниже.

За последние 12 месяцев 201 (70,3%) пациент госпитализировался по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Частота повторных госпитализаций составила 12,4%.

Анализ терапии, проводимой на амбулаторном этапе, показал, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина, сакубитрил/валсартан) получали 83,2% пациентов, бета-адреноблокаторы – 79,0%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) – 53,1%. Гликозиды получали 6,9% и диуретики – 51,1% пациентов.

В группе блокаторов РААС иАПФ получали 170 (71,4%) из 238 человек, сартаны – 57 (23,9%),

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация



сакубитрил/валсартан – 11 (4,6%) пациентов. При этом среди иАПФ почти половина пациентов получала эналаприл, треть – периндоприл и каждый пятый – лизиноприл (таблица). Остальные иАПФ составляли малую долю.

Из числа пациентов, получавших сартаны,  $\frac{3}{4}$  получали лозартан и 14% валсартан (см. таблицу). При анализе использованных дозировок выявлено, что в среднем доза эналаприла составляла  $13,2 \pm 8,9$ , лизиноприла –  $13,6 \pm 9,3$ , периндоприла аргинина –  $5,9 \pm 2,7$  и периндоприла эрбумина –  $5,1 \pm 2,1$  мг в сутки. Периндоприла аргинин 26,7% пациентов получали в полной дозе 10 мг, 56,7% – в дозе 5 мг и 16,7% – в дозе 2,5 мг. Периндоприла эрбумин 7 (35%) человек получали в полной рекомендованной дозе 8 мг, 10 (50%) – по 4 мг, оставшиеся 15% – 2 мг. Доза лозартана составила в среднем  $62,2 \pm 28,4$ , валсартана –  $184,4 \pm 102,8$  мг в сутки. Из 11 пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, только трое получали препарат в рекомендованной дозе 200 мг 2 раза в день, 5 человек – в начальной дозировке 100 мг 2 раза в день, 1 – в сниженной дозе 50 мг в сутки и 2 получали однократно при рекомендованном режиме дозирования 2 раза в сутки.

Частота назначения бета-адреноблокаторов (см. таблицу) была следующей:  $\frac{3}{4}$  пациентов получали бисопролол, около 5% – карведилол, каждый пятый – метопролол (в большинстве случаев метопролола тартрат). Еще 10 человек получали соталол в качестве противорецидивного препарата при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий.

Как видно из таблицы, частота назначения петлевых диуретиков составила 73,8%, при этом наибольшая доля назначений приходилась на торасемид. Однако каждый четвертый пациент получал тиазидные и тиазидоподобные диуретики в дозах, недостаточных для лечения ХСН.

Среди тех, кому были назначены антагонисты минералокортикоидных рецепторов, основная масса пациентов получали спиронолактон, каждый шестой пациент – эплеренон (см. таблицу).

## Обсуждение

Многие регистры показывают, что существуют значимые региональные различия в характеристике пациентов с ХСН, наблюдаемых в амбулаторном звене или госпитализированных, так же как в характере лечения и, соответственно, исходах у этих пациентов [7, 12].

Выявление «болевых точек», характерных для каждого конкретного региона, в котором проводится реструктуризация, может помочь

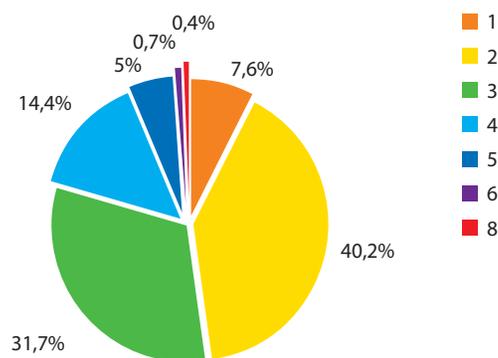


Рис. 1. Количество сопутствующих заболеваний

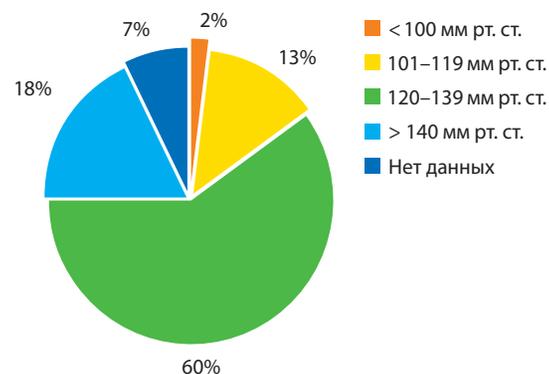


Рис. 2. Распределение пациентов с хронической сердечной недостаточностью по высоте артериального давления

значительно улучшить качество помощи и избежать ненужных или несвоевременных затрат. Характеризуя пациентов, которые наблюдаются в амбулаторном звене в Московской области, отметим: среди наших пациентов чаще встречалась артериальная гипертензия (95,4 против 58% в европейских странах), ишемическая болезнь сердца и перенесенный инфаркт миокарда (54 против 43%), несколько чаще наблюдался СД (37,9 против 31,9%), с одинаковой частотой отмечались перенесенный инсульт, наличие ХБП, фибрилляция предсердий [7].

Сравнивая полученные нами данные по Московской области с опубликованными результатами по Нижнему Новгороду, следует отметить как ряд схожих черт, например, высокую частоту артериальной гипертензии, так и различия, например, в количестве случаев выявления СД [13–15]. К сожалению, в цитируемых работах отсутствуют подробные данные о характере проводимой терапии.

Многие пациенты имели несколько сердечно-сосудистых заболеваний, которые привели к развитию ХСН, а также сопутствующих



Распределение пациентов с хронической сердечной недостаточностью по частоте назначения препаратов

Международное непатентованное наименование	Количество пациентов, абс. (%)
<b>Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента</b>	
Эналаприл	79 (46,5)
Лизиноприл	31 (18,2)
Периндоприл	51 (30,0)
Рамиприл	4 (2,4)
Фозиноприл	5 (2,9)
<b>Сартаны</b>	
Лозартан	44 (77,2)
Валсартан	8 (14,0)
Телмисартан	2 (3,5)
Азилсартана медоксомил	1 (1,8)
Олмесартана медоксомил	1 (1,8)
Ирбесартан	1 (1,8)
<b>Бета-адреноблокаторы</b>	
Бисопролол	172 (76,1)
Карведилол	11 (4,9)
Метопролол	40 (17,7)
Небиволол	3 (1,3)
<b>Диуретики</b>	
Торасемид	98 (67,0)
Фуросемид	12 (8,2)
Индапамид	24 (16,4)
Гидрохлоротиазид	15 (10,3)
<b>Антагонисты минералокортикоидных рецепторов</b>	
Спиронолактон	128 (84,3)
Эплеренон	24 (15,8)

состояний (см. рис. 1), что позволяет назвать полиморбидность характерной чертой для этой категории больных. Полученные нами данные в целом совпадают с данными, представленными по европейским странам [9]. Однако у наших

пациентов существенно реже регистрировали частоту ХБП и анемии, при этом СД встречался чаще. Подчеркнем: наличие коморбидностей, и в частности ХБП, анемии и СД, имеет значимое неблагоприятное влияние на прогноз.

Если сравнивать полученные нами данные о структуре сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХСН с таковыми в Европе, следует подчеркнуть, что среди наших пациентов отмечается высокая частота артериальной гипертензии. В среднем по группе обследованных показатели АД (см. рис. 2) находились в нормальном пределе, однако более подробный анализ позволил установить, что нормальным этот уровень был лишь у  $\frac{2}{3}$  пациентов, при этом показатели каждого пятого значительно превышали целевые значения, а низкий уровень АД наблюдался у очень небольшого числа пациентов. Это свидетельствует о том, что недостаточное количество тяжелых пациентов с ХСН попадают в круг внимания врачей, наблюдающих таких больных. Обращает также на себя внимание, что у 7% пациентов вообще отсутствовали данные об уровне АД и лишь у  $\frac{2}{3}$  пациентов была рассчитана СКФ.

Частота проведения эхокардиографии в Московской области достаточно высока и существенно превышает обычно публикуемые цифры. Однако отметим: основная масса пациентов имеет нормальную ФВ, и, соответственно, более тяжелые пациенты, для которых наилучшим образом разработаны рекомендации по тактике ведения, остаются вне поля зрения терапевтов и кардиологов. Так, при оценке характера назначаемой терапии в регионе Московской области невозможно не обратить внимание на несоответствие или неполное соответствие действующим рекомендациям. Доля пациентов, получающих рекомендованную терапию, значимо ниже, чем сообщается в международных, в частности европейских регистрах [16]. Согласно полученным нами данным, блокаторы РААС получали 80,4% пациентов, бета-адреноблокаторы – 79,0%, диуретики – 61,6%, АМК – 57,4%. Крайне низким было назначение сердечных гликозидов – всего у 6,9%. Дезагреганты получали 61,2% пациентов, причем в ряде случаев они находились на двойной дезагрегантной терапии. Антикоагулянты получали все пациенты с фибрилляцией предсердий – 37,7% (дозировки в большинстве случаев были правильными), статины – 70,3%. При этом частота назначений бета-адреноблокаторов, иАПФ, диуретиков, сердечных гликозидов, ивабрадина была существенно ниже, чем об этом сообщают в контексте европейских стран, но



отметим, что наши пациенты чаще получают нитраты и статины [16].

Обращает на себя внимание, что ряд используемых препаратов (телмисартан, азилсартан, олмесартан, ирбесартан, метопролола тартрат) в соответствии с утвержденными инструкциями не имеют зарегистрированного показания для лечения ХСН.

В исследовании А.Р. Maggioni и соавт. [17] показано, что меньше трети пациентов получали целевые дозировки, предлагаемые действующими рекомендациями: 29,3% для иАПФ, 24,1% для блокаторов рецепторов ангиотензина II, 17,5% для бета-блокаторов и 30% для АМКР. Как сообщали врачи, примерно у трети пациентов, не достигших целевых доз, они продолжали их титрацию, но относительно еще одной трети убедительного объяснения не представлено (28,8% для иАПФ, 29,3% для блокаторов рецепторов ангиотензина II и 29,2% для бета-блокаторов). Самый высокий уровень недостижения целевой дозировки в отсутствие веских причин зарегистрирован для АМКР – 46,9% [17]. Подобные результаты отмечены в большинстве регистров или исследований по сердечной недостаточности [18–20].

Таким образом, в клинической практике действительно существует разрыв между используемыми дозами препаратов и рекомендованными на основании результатов рандомизированных клинических исследований. Это может

быть обусловлено недостаточным опытом врачей, низким следованием клиническим рекомендациям, терапевтической инертностью в отношении «повышающего титрования» и др. Известно, что приверженность к исполнению рекомендаций недостаточно высокая среди не только пациентов, но и врачей. В этой связи представляется безусловно необходимой дополнительная подготовка врачей, как и повышение информированности о клинических рекомендациях. Следует также обращать внимание врачей на то, что применение основных препаратов, используемых для лечения ХСН, в дозировках, ниже рекомендованных, ассоциировано с большим риском госпитализации в связи с острой декомпенсацией ХСН [21]. При плохой приверженности врачей рекомендациям у пациентов с ХСН увеличивается риск смертельных осложнений и частоты госпитализаций в 2–2,5 раза [22].

## Заключение

Проведенное исследование свидетельствует о том, что врачи уделяют недостаточное внимание группе тяжелых пациентов с ХСН. Назначение лекарственной терапии не вполне соответствует актуальным клиническим рекомендациям. Необходимо улучшить обучение врачей, наблюдающих пациентов с ХСН, с целью увеличения приверженности врачей к выполнению клинических рекомендаций в отношении обследования и лечения пациентов с данной патологией. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

Оба автора внесли равный вклад в написание статьи. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Беграбекова ЮЛ, Васюк ЮА, Гарганеева АА, Гендлин ГЕ, Глезер МГ, Готье СВ, Довженко ТВ, Кобалава ЖД, Козиолова НА, Коротеев АВ, Мареев ЮВ, Овчинников АГ, Перепеч НБ, Тарловская ЕИ, Чесникова АИ, Шевченко АО, Арутюнов ГП, Беленков ЮН, Галявич АС, Гиляревский СР, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Лопатин ЮМ, Ситникова МЮ, Скибицкий ВВ, Шляхто ЕВ. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. doi: 10.18087/cardio.2475. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YuL, Vasyuk YuA, Garganeeva AA, Gendlin GE, Glezer MG, Gautier SV, Dovzhenko TV, Kobalava ZhD, Koziolova NA, Koroteev AV, Mareev YuV, Ovchinnikov AG, Perepech NB, Tarlovskaya EI, Chesnikova AI, Shevchenko AO, Arutyunov GP, Belenkov YuN, Galyavich AS, Gilyarevsky SR, Drapkina OM, Duplyakov DV, Lopatin YuM, Sitnikova MYu, Skibitsky VV, Shlyakhto EV. [Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical

- Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment]. *Kardiologija* [Cardiology]. 2018;58(6S):8–158. Russian. doi: 10.18087/cardio.2475.]
3. Орлова ЯА, Ткачёва ОН, Арутюнов ГП, Котовская ЮВ, Васюк ЮА, Лопатин ЮМ, Мареев ВЮ, Мареев ЮВ, Стражеско ИД, Скворцов АА, Рунихина НК, Фролова ЕВ. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. *Кардиология*. 2018;58(12S):42–72. doi: 10.18087/cardio.2560. [Orlova IA, Tkacheva ON, Arutyunov GP, Kotovskaya YuV, Lopatin YuM, Mareev VYu, Mareev YuV, Skvortsov AA, Runihina NK, Frolova EV, Strazhesko ID. [Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists]. *Kardiologija* [Cardiology]. 2018;58(12S):42–72. Russian. doi: 10.18087/cardio.2560.]
  4. Беленков ЮН. Влияние специализированных форм активного амбулаторного ведения на функциональный статус, качество жизни и показатели гемодинамики больных с выраженной сердечной недостаточностью. Результаты Российской программы «ШАНС». *Сердечная недостаточность*. 2007;8(3):112–116. [Belenkov YuN. [Influence of specialized forms of active outpatient management on functional status, quality of life and hemodynamic parameters in patients with severe heart failure. Results of the Russian program "CHANCE". *Serdechnaya Nedostatochnost'* [Heart Failure]. 2007;8(3):112–116. Russian.]
  5. Task force of the Hellenic Heart Failure Clinics Network. How to develop a national heart failure clinics network: a consensus document of the Hellenic Heart Failure Association. *ESC Heart Fail*. 2020;7(1):15–25. doi: 10.1002/ehf2.12558.
  6. Gandhi S, Mosleh W, Sharma UC, Demers C, Farkouh ME, Schwalm JD. Multidisciplinary Heart Failure Clinics Are Associated With Lower Heart Failure Hospitalization and Mortality: Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2017;33(10):1237–1244. doi: 10.1016/j.cjca.2017.05.011.
  7. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, Dietz R, Gavazzi A, Van Gilst WH, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*. 2003;24(5):464–474. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00700-5.
  8. Виноградова НГ, Жиркова ММ, Фомин ИВ, Поляков ДС. Эффективность лечения хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе в условиях городского центра ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2017;18(4):270–278. doi: 10.18087/RHFJ.2017.4.2355. [Vinogradova NG, Zhirkova MM, Fomin IV, Polyakov DS. [Efficacy of therapy for chronic heart failure at the outpatient stage in the conditions of a Municipal Center for CHF]. *Serdechnaya Nedostatochnost'* [Heart Failure]. 2017;18(4):270–278. Russian. doi: 10.18087/RHFJ.2017.4.2355.]
  9. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, Maggioni AP, Voors AA. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):103–111. doi: 10.1002/ejhf.30.
  10. Kristensen SL, Martinez F, Jhund PS, Arango JL, Bělohávek J, Boytsov S, Cabrera W, Gomez E, Hagège AA, Huang J, Kiatchoosakun S, Kim KS, Mendoza I, Senni M, Squire IB, Vinereanu D, Wong RC, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Packer M, McMurray JJ. Geographic variations in the PARADIGM-HF heart failure trial. *Eur Heart J*. 2016;37(41):3167–3174. doi: 10.1093/eurheartj/ehw226.
  11. Управление Федеральной службы государственной статистики по г. Москве и Московской области. Московская область в цифрах: Статистический сборник [Интернет]. М.; 2020. 390 с. Доступно на: <https://mosstat.gks.ru/storage/mediabank/MTaTDg7F/%D0%9C%D0%9E%20%D0%B2%20%D1%86%D0%B8%D1%84%D1%80%D0%B0%D1%85%202019.pdf>. [Department of the Federal State Statistics Service for Moscow and the Moscow Region. Moscow Region in figures. Statistical collection [Internet]. Moscow; 2020. 390 p. Russian. Available from: <https://mosstat.gks.ru/storage/mediabank/MTaTDg7F/%D0%9C%D0%9E%20%D0%B2%20%D1%86%D0%B8%D1%84%D1%80%D0%B0%D1%85%202019.pdf>.]
  12. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808–817. doi: 10.1093/eurjhf/hft050.
  13. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В: Ареев ФТ, ред. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. с. 7–77. [Fomin IV. [Epidemiology of chronic heart failure in the Russian Federation]. In: Ageev FT, editor. [Chronic heart failure]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. p. 7–77. Russian.]
  14. Фомин ИВ. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13. [Fomin IV. [Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do]. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7–13. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.]
  15. Краием Н, Поляков ДС, Фомин ИВ, Виноградова НГ, Валикулова ФЮ, Вайсберг АР, Бадин ЮВ, Щербинина ЕВ. Динамика распространённости хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета в Нижегородской области с 2000 по 2017 год. *Кардиология*. 2018;58(2S):25–32. doi: 10.18087/cardio.2439. [Kraiem N, Polyakov DS, Fomin IV, Vinogradova NG, Valikulova FYu, Vaysberg AR, Badin YuV, Shechrbnina EV. [Time-related changes in prevalence of chronic heart failure and diabetes mellitus in Nizhny Novgorod Region between 2000 and 2017]. *Kardiologija* [Cardiology]. 2018;58(2S):25–32. Russian. doi: 10.18087/cardio.2439.]
  16. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Delgado Jimenez JF, Metra M, Fonseca C, Hradec J, Amir O, Logeart D, Dahlström U, Merkely B, Drozd J, Goncalvesova E, Hassanein M, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Tousoulis D, Kavoliuniene A, Fruhwald F, Fazlibegovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A; Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):613–625. doi: 10.1002/ejhf.566.
  17. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, Amir O, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Erglis A, Fazlibegovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Goncalvesova E, Hassanein M, Hradec J, Kavoliuniene A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metra M, Persson H, Seferovic P, Temizhan A, Tousoulis D, Tavazzi L; Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1173–1184. doi: 10.1093/eurjhf/hft134.
  18. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Metra M, Parissis J, Pers-



- son H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors A, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L; Heart Failure Association of ESC (HFA). EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2010;12(10):1076–1084. doi: 10.1093/eurjhf/hfq154.
19. Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirovic E, Töpper A, Mehrhof F, Prettin C, Putnikovic B, Neskovic AN, Krotin M, Sakac D, Lainscak M, Edelman F, Wachter R, Rau T, Eschenhagen T, Doehner W, Anker SD, Waagstein F, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Dietz R; CIBIS-ELD investigators and Project Multicentre Trials in the Competence Network Heart Failure. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(6):670–680. doi: 10.1093/eurjhf/hfr020.
20. Cullington D, Goode KM, Clark AL, Cleland JG. Heart rate achieved or beta-blocker dose in patients with chronic heart failure: which is the better target? *Eur J Heart Fail.* 2012;14(7):737–747. doi: 10.1093/eurjhf/hfs060.
21. Арутюнов АГ, Драгунов ДО, Арутюнов ГП, Соколова АВ. Влияние величины дозы основных препаратов на риск повторной госпитализации пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2016;88(1):29–34. doi: 10.17116/terarkh201688129-34. [Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, Sokolova AV. [Impact of the dosing of basic drugs on the risk of rehospitalization in patients with chronic heart failure]. *Therapeutic Archive.* 2016;88(1):29–34. Russian. doi: 10.17116/terarkh201688129-34.]
22. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS; QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(11):1414–1423. doi: 10.1002/ejhf.887.

## Clinical characteristics and treatment of outpatients with chronic heart failure in the Moscow Region

T.K. Chernyavskaya<sup>1</sup> • M.G. Glezer<sup>2</sup>

**Aim:** To perform clinical characterization of patients with chronic heart failure (CHF) in the Moscow Region and to assess if their current treatments meet the current clinical guidelines.

**Materials and methods:** Based on the information submitted from 11 outpatient clinics in the Moscow Region in December 2019, we analyzed retrospective data on 286 patients with CHF, including their concomitant diseases, types of assessments and their results, as well as current treatments.

**Results:** The most common concomitant disease was arterial hypertension (95.1% of the patients). 53.8% of the patients had previous myocardial infarction, 37.8%, diabetes mellitus, and 34.6%, atrial fibrillation. Chronic kidney disease was present in 18.5% of the patients, valvular heart disease in 11.9%, and past stroke in 10.5%. Of non-cardiovascular diseases, the most common were gastrointestinal disorders (25.2%), chronic obstructive pulmonary disease or asthma (9.8%), and anemia (5.2%). Only 8% of the patients had one concomitant disease, whereas 72% had 2 to 3 diseases, and 20% had at least 4 concomitant diseases. Mean number of comorbidities per patient was 2.7. Echocardiography had been performed in 82.9% of the cases. Mean left ventricular ejection fraction was  $51.0 \pm 10.11\%$ ; in 11.5% of the patients it was  $\leq 40\%$ . Glomerular filtration rate (GFR) was

calculated in 58.7% of the patients. 35.9% of the patients had a GFR of less than  $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , in 3.6% it was  $\leq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . 83.2% of the patients were treated with renin angiotensin aldosterone system blockers (angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, sacubitril/valsartan), 79.0% with beta-blockers, 53.1% with mineralocorticoid receptor antagonists. Glycosides had been administered to 6.9% of the patients, and diuretics, to 51.1%. In most cases, the doses administered were below those recommended by the international clinical guidelines.

**Conclusion:** We have confirmed the need to increase the adherence of doctors to the clinical guidelines on assessment and management of CHF patients.

**Key words:** heart failure, clinical guidelines, hospitalization, disease-modifying agents, regional specifics

**For citation:** Chernyavskaya TK, Glezer MG. Clinical characteristics and treatment of outpatients with chronic heart failure in the Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(2):125–131. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-023.

Received 28 March 2021; revised 27 April 2021; accepted 30 April 2021; published online 20 May 2021

**Tat'yana K. Chernyavskaya** – MD, PhD, Associate Professor, Deputy Director on Organizational and Methodological Work<sup>1</sup>

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: corona1974@mail.ru

**Maria G. Glezer** – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1924>. E-mail: 287ast@mail.ru

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors' contributions

Both authors have equally contributed to the manuscript, have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation



Оригинальная статья

# Роль тиреостатической терапии в лечении пациентов с сердечной недостаточностью на фоне сочетания ишемической болезни сердца и тиреотоксикоза

Пащенко Е.В.<sup>1</sup> • Чесникова А.И.<sup>1</sup> • Терентьев В.П.<sup>1</sup> • Кудинов В.И.<sup>1</sup> • Ланкина М.С.<sup>1</sup> • Матвейчук Л.С.<sup>2</sup>

**Пащенко Екатерина Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 1<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2754-3382>  
✉ 344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170, Российская Федерация. Тел.: +7 (863) 222 04 25. E-mail: pashenkoekaterina@gmail.com

**Чесникова Анна Ивановна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9323-592X>. E-mail: rostov-ossn@yandex.ru

**Терентьев Владимир Петрович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3607-5832>. E-mail: vpterev@mail.ru

**Кудинов Владимир Иванович** – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1<sup>1</sup>. E-mail: endo-kudinov@mail.ru

**Ланкина Мария Сергеевна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 1<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6121-7831>. E-mail: maryhome@mail.ru

**Матвейчук Людмила Сергеевна** – заведующая лабораторией клинической иммунологии и бактериологии<sup>2</sup>

**Актуальность.** Нарушения функции щитовидной железы оказывают выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему, а сочетание с уже имеющейся кардиоваскулярной патологией может привести к существенному ухудшению прогноза. Это определяет необходимость своевременной диагностики и оптимизации терапии.

**Цель** – оценить влияние комбинированной терапии, включающей тиреостатики, на клинические симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН), показатели вариабельности ритма сердца, концентрацию NT-proBNP и структурно-функциональные параметры левых отделов сердца у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и тиреотоксикоза.

**Материал и методы.** В открытое сравнительное исследование включены 77 пациентов в возрасте 45–65 лет. Основную группу составили 36 больных с тиреотоксикозом, ИБС и ХСН II–III функционального класса, группу сравнения – 41 пациент с тиреотоксикозом без сердечно-сосудистых заболеваний. Исходно и через 6 месяцев терапии с включением тиреостатика (тиамазол) оценивали клиническое состояние больных и толерантность к физической нагрузке, определяли концентрацию NT-proBNP, выполняли холтеровское мониторирование электрокардиограммы и эхокардиографическое исследование.

**Результаты.** На фоне достижения стойкого медикаментозного эутиреоза через 6 месяцев комбинированной терапии с включением тиреостатика у пациентов с тиреотоксикозом, ИБС и ХСН отмечено увеличение дистанции 6-минутной ходьбы ( $p < 0,001$ ), уменьшение клинических симптомов ХСН, частоты встречаемости нарушений ритма сердца (наджелудочковой экстрасистолии – с 31 до 16%, желудочковой экстрасистолии – с 21 до 4%, фибрилляции предсердий – с 32 до 23%;  $p < 0,05$ ), наблюдалась положительная динамика спектральных и временных показателей

вариабельности сердечного ритма. Уровень NT-proBNP у больных с тиреотоксикозом, ИБС и ХСН снизился на 42,9% ( $p = 0,001$ ). По данным эхокардиографии у пациентов с ХСН ишемического генеза статистически значимо увеличились показатели ударного объема ( $p = 0,03$ ), ударного выброса ( $p = 0,04$ ), фракции выброса левого желудочка ( $p = 0,01$ ), уменьшились значения миокардиального стресса ( $p = 0,02$ ) и показателей, характеризующих трансмитральный кровоток (E/A,  $p < 0,05$ ) на фоне эутиреоза, что свидетельствует об улучшении систолической и диастолической функции левого желудочка в условиях нормализации функции щитовидной железы.

**Заключение.** Включение тиреостатиков в состав комбинированной терапии и достижение эутиреоза способствовало повышению толерантности к физической нагрузке, уменьшению активности симпатического звена вегетативной нервной системы и частоты развития нарушений ритма сердца, снижению концентрации NT-proBNP, улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка у пациентов с ХСН ишемического генеза и сопутствующим тиреотоксикозом.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, тиреотоксикоз, вариабельность сердечного ритма, NT-proBNP, ремоделирование левого желудочка

**Для цитирования:** Пащенко ЕВ, Чесникова АИ, Терентьев ВП, Кудинов ВИ, Ланкина МС, Матвейчук ЛС. Роль тиреостатической терапии в лечении пациентов с сердечной недостаточностью на фоне сочетания ишемической болезни сердца и тиреотоксикоза. Альманах клинической медицины. 2021;49(2):132–141. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-024.

Поступила 27.02.2021; доработана 27.04.2021; принята к публикации 30.04.2021; опубликована онлайн 20.05.2021

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»; 344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170, Российская Федерация



**В** последние годы отмечается тенденция к увеличению продолжительности жизни населения, что, в свою очередь, приводит к росту числа пациентов с коморбидной патологией. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одно из наиболее тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), характеризуется высокой частотой госпитализаций и неблагоприятным прогнозом [1, 2]. Распространенность ХСН в Российской Федерации, по данным исследования ЭПОХА-ХСН, варьирует в пределах 7–10%, в США и странах Европы – 0,4–2,5% [3, 4].

Нарушения функции щитовидной железы (даже субклинические варианты) оказывают выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему, а сочетание с уже имеющейся кардиоваскулярной патологией может привести к изменению клинических проявлений заболеваний и ухудшению прогноза [5, 6].

Распространенность тиреотоксикоза составляет 0,2–3,9%, а у пациентов пожилого возраста может достигать 15% [7]. Развитие гиперфункции щитовидной железы у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) способствует увеличению частоты нарушений ритма сердца, прогрессированию структурно-функционального ремоделирования сердца и повышению риска декомпенсации ХСН [8]. Объединенные данные 6 проспективных когортных исследований показали, что у больных с субклиническим гипертиреозом риск развития сердечной недостаточности выше на 46%, а у пациентов с манифестным тиреотоксикозом – на 94% по сравнению с таковыми у людей с эутиреозом [9].

В ряде исследований доказано, что изменения сердечно-сосудистой системы у больных тиреотоксикозом могут быть обратимы на фоне своевременно назначенной адекватной терапии и достижения стойкого эутиреоза [10, 11]. Однако остается недостаточно изученным вопрос о возможном влиянии включения тиреостатики в схему лечения коморбидных пациентов с тиреотоксикозом на клинические симптомы ХСН, уровень маркеров сердечной недостаточности, ремоделирование сердца. Безусловно, роль тиреостатической терапии необходимо оценивать с учетом применения основных препаратов для лечения ХСН (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецепторов к ангиотензину II, бета-адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов), согласно клиническим рекомендациям [12].

В связи с этим цель настоящего исследования – оценить влияние комбинированной терапии, включающей тиреостатику, на клинические симптомы сердечной недостаточности, показатели variability ритма сердца, концентрацию N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и структурно-функциональные параметры левых отделов сердца у пациентов с сочетанием ИБС и тиреотоксикоза.

## Материал и методы

В открытом сравнительном клиническом исследовании приняли участие 77 пациентов в возрасте 45–65 лет с тиреотоксикозом. Исследование выполнено на базе кардиологического диспансерного отделения и кардиологического отделения № 2 ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница».

В исследование включили пациентов с манифестным тиреотоксикозом на фоне диффузного токсического зоба или узлового/многоузлового зоба с функциональной автономией. Все пациенты с ИБС имели II–III функциональный класс стенокардии напряжения. Диагностика и лечение ИБС, ХСН и тиреотоксикоза проводились в соответствии с современными рекомендациями [12, 13].

Критериями невключения служило наличие у пациентов гемодинамически значимых пороков сердца, инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев, нестабильной стенокардии, тяжелой патологии печени, почек, а также наличие искусственного водителя ритма, воспалительных и инфекционных заболеваний, злокачественных новообразований, других заболеваний щитовидной железы, в том числе ятрогенного тиреотоксикоза.

В зависимости от наличия ИБС и ХСН пациенты были разделены на две группы: основную группу составили 36 больных с тиреотоксикозом с ИБС и ХСН II–III функционального класса, группу сравнения – 41 пациент с тиреотоксикозом без ССЗ. Как видно из данных табл. 1, пациенты в основной группе были старше, чаще имели артериальную гипертензию, у них была больше длительность тиреотоксикоза.

Все пациенты основной группы получали терапию, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики (при наличии отека), статины, антиагреганты.

Клинические проявления и признаки ХСН оценивали по шкале оценки клинического

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты с тиреотоксикозом, ИБС и ХСН (n = 36)	Пациенты с тиреотоксикозом без ССЗ (n = 41)	Значение p
Возраст, годы	59,23 ± 3,81	45,4 ± 3,5	0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,8 [26,4; 29,2]	23,9 [22,3; 27,1]	0,12
АГ, %	94,4	70,7	0,04
Длительность АГ, годы	4,28 ± 0,53	Симптоматическая	–
ЧСС, уд/мин	94 [89; 102]	95 [90; 104]	0,4
Длительность тиреотоксикоза, месяцы	6,8 ± 0,47	2,62 ± 0,36	0,002
ТТГ, мМЕ/л	0,01 [0,00; 0,04]	0,01 [0,00; 0,02]	0,72
св. Т <sub>4</sub> , пмоль/л	41,2 [35,5; 48,6]	35,8 [29,4; 44,2]	0,07
св. Т <sub>3</sub> , пмоль/л	15,2 [11,6; 18,6]	12,45 [9,8; 27,3]	0,86

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, св. Т<sub>3</sub> – свободный трийодтиронин, св. Т<sub>4</sub> – свободный тироксин, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТТГ – тиреотропный гормон, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений

Данные представлены в виде средней и стандартного отклонения (M ± SD) или в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [LQ; UQ])

состояния (ШОКС), толерантность к физической нагрузке определяли на основании данных теста 6-минутной ходьбы (6МТХ).

Концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови определяли с помощью реагентов Biomedica (Австрия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе Lazurite (DyneX Technologies Inc., США). Концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (св. Т<sub>3</sub>) и свободного тирокина (св. Т<sub>4</sub>), уровень антител к тиреопероксидазе и антител к рецепторам ТТГ определяли радиоиммунологическим методом. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы осуществляли с помощью восьмиканального кардиомонитора «Кардиотехника-04» (ЗАО «Инкарт», г. Санкт-Петербург), эхокардиографическое исследование проводили на ультразвуковом аппарате MyLab70 (Esaote, Италия) в В- и М-режимах, импульсно-волновом доплеровском режиме.

Все исследования были выполнены до назначения тиреостатической терапии, а затем повторно через 6 месяцев. Все больные с тиреотоксикозом (то есть пациенты как основной группы, так и группы сравнения) получали тиамазол в начальной дозе 30–40 мг/сут с последующим титрованием до поддерживающей дозы 10 мг/сут.

Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (№ 17/18 от 25.10.2018), получено информированное добровольное согласие всех пациентов на участие в исследовании.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). При нормальном распределении признаков определяли среднее и стандартное отклонение (M ± SD), при ненормальном распределении – медиану и межквартильные интервалы (Me [LQ; UQ]). Проверку на нормальность проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) величинами, сравнивали по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Сравнение групп выполняли с помощью критерия Манна – Уитни, сравнение абсолютной разницы показателей до и после лечения – с помощью парного критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ осуществляли по методу Спирмена. Различия величин при сравнении признавались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

Все пациенты с гиперфункцией щитовидной железы за 6 месяцев наблюдения и лечения тиамазолом достигли стойкого эутиреоидного состояния. Динамика уровня ТТГ и тиреоидных гормонов отражена в табл. 2. Различий между группами не обнаружено.

При оценке клинического состояния пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом (основная группа) через 6 месяцев комбинированной терапии с включением тиреостатика выявлена статистически значимая положительная динамика: уменьшение среднего балла по ШОКС на 14,12% ( $p < 0,001$ ) и увеличение пройденной дистанции по результатам 6МТХ на 17% ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

Как показал анализ результатов холтеровского мониторирования, у пациентов с ИБС, ХСН и гиперфункцией щитовидной железы на фоне включения в схему лечения тиреостатика отмечалось урежение частоты сердечных сокращений во все временные промежутки, а также уменьшение частоты встречаемости нарушений ритма сердца: наджелудочковой экстрасистолии с 31 до 16%, желудочковой экстрасистолии – с 21 до 4%, фибрилляции предсердий с 32 до 23% ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Через 6 месяцев лечения на фоне оптимальной комбинированной терапии с достижением стойкого эутиреоидного состояния у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом

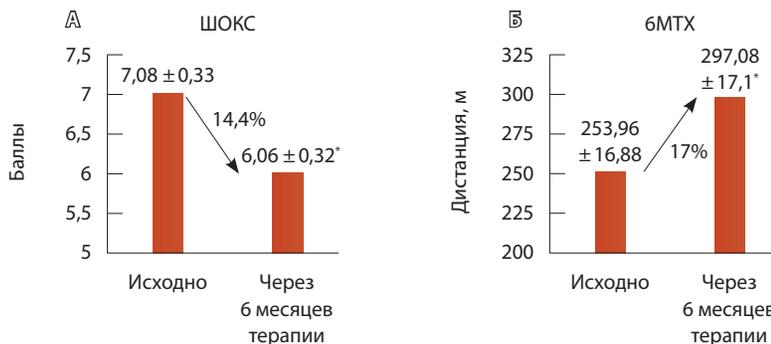


**Таблица 2.** Динамика концентрации тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона через 6 месяцев терапии с включением тиреостатика

Показатель	Период наблюдения	Пациенты с тиреотоксикозом, ИБС, ХСН	Пациенты с тиреотоксикозом без ССЗ	Значение $p$
ТТГ, мМЕ/л	исходно через 6 месяцев	0,01 [0,00; 0,04] 2,24 [1,92; 2,56]	0,01 [0,00; 0,02] 2,31 [1,86; 2,61]	0,8
Значение $p$		< 0,001	< 0,001	
св. $T_4$ , пмоль/л	исходно через 6 месяцев	41,2 [35,5; 48,6] 12,86 [11,9; 14,8]	35,8 [29,4; 44,2] 13,2 [11,6; 15,08]	0,08
Значение $p$		< 0,001	< 0,001	
св. $T_3$ , пмоль/л	исходно через 6 месяцев	15,2 [11,6; 18,6] 3,03 [2,4; 4,5]	12,45 [9,8; 27,3] 3,25 [2,18; 4,7]	0,75
Значение $p$		< 0,001	< 0,001	

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, св.  $T_3$  – свободный трийодтиронин, св.  $T_4$  – свободный тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [LQ; UQ]). Наличие статистической значимости различий:  $p$  – показателей до и после лечения;  $p$  – сравнение динамики показателей двух групп



**Рис. 1.** Динамика клинических симптомов сердечной недостаточности (А) и толерантности к физической нагрузке (Б) у пациентов с тиреотоксикозом, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью через 6 месяцев терапии с включением тиреостатика; ШОКС – шкала оценки клинического состояния, 6МТХ – тест 6-минутной ходьбы; данные представлены в виде средней и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ); \* $p < 0,05$  при сравнении с исходным показателем

регистровали статистически значимую положительную динамику спектральных (повышение мощности волн TP и HF, снижение соотношения LF/HF) и временных (увеличение SDNN, rMSSD, pNN50) показателей вариабельности ритма сердца. Положительная динамика спектральных и временных показателей вариабельности сердечного ритма наблюдалась и у пациентов без ССЗ, вместе с тем выявлены различия в степени изменений показателей двух групп (см. табл. 3).

До начала терапии тиреостатиком в обеих группах отмечен повышенный уровень

NT-proBNP (более 125 пг/мл), однако концентрация NT-proBNP у пациентов основной группы была в 2,8 раза выше (712,11 [434,27; 893,91] пг/мл vs 255,47 [180,13; 376,12] пг/мл,  $p = 0,0001$ ). При терапии тиреостатиком в обеих группах зафиксировано статистически значимое уменьшение концентрации NT-proBNP ( $p < 0,001$ ). При этом у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ уровень данного показателя уменьшился в 3,96 раза и достиг референсного значения ( $< 125$  пг/мл). У пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом уровень NT-proBNP снизился на 42,9% ( $p = 0,001$ ), но по-прежнему существенно превышал пороговый уровень (125 пг/мл) и был значительно выше соответствующего показателя у пациентов группы сравнения (рис. 2). Установлены статистически значимые корреляционные связи между динамикой концентрации ТТГ и NT-proBNP ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,001$ ), св.  $T_4$  и NT-proBNP ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,001$ ), св.  $T_3$  и NT-proBNP ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,01$ ) в этой группе больных (рис. 3, 4).

Анализ данных эхокардиографического исследования через 6 месяцев лечения, включающего тиреостатики, показал: у пациентов с ИБС, ХСН и сопутствующим тиреотоксикозом отмечалось статистически значимое увеличение показателей ударного объема (12,5%,  $p = 0,03$ ), показателя ударного выброса (12,5%,  $p = 0,04$ ), фракции выброса (9,4%,  $p = 0,01$ ), а также снижение значения миокардиального стресса (4,3%,  $p = 0,02$ ), что, несомненно, говорит об улучшении функциональной активности миокарда в условиях нормализации функции щитовидной железы. Кроме того, наблюдалось улучшение диастолической функции левого желудочка: увеличение E/A на 12,7% ( $p = 0,03$ ) и уменьшение IVRT на 14,9% ( $p = 0,01$ ). У пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ выявлена статистически значимая положительная динамика таких показателей левого желудочка, как индекс конечного диастолического объема, масса миокарда, толщина межжелудочковой перегородки, миокардиальный стресс, ударный объем, показатель ударного выброса ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

## Обсуждение

Данные литературы свидетельствуют, что проявления тиреотоксической кардиомиопатии нередко сохраняются даже после достижения стойкого эутиреоза [14]. Факторами, значительно уменьшающими шансы на восстановление синусового ритма и регресс процессов ремоделирования сердца, признаны длительный анамнез тиреотоксикоза, отсутствие адекватной терапии и, соответственно, компенсации заболевания, наличие



**Таблица 3.** Динамика показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы через 6 месяцев лечения с включением тиреостатической терапии

Показатель	Период наблюдения	Пациенты с тиреотоксикозом, ИБС, ХСН	Пациенты с тиреотоксикозом без ССЗ	Значение <i>p</i> ,
ср. ЧСС/сут, уд/мин	исходно через 6 месяцев	88 [75; 96] 74 [70; 78]	105,5 [90; 120] 76,5 [73; 79]	0,01
Значение <i>p</i>		0,002	< 0,001	
макс. ЧСС/сут, уд/мин	исходно через 6 месяцев	110 [92; 142] 96 [92; 102]	157,5 [134; 172] 102,5 [98; 109]	0,001
Значение <i>p</i>		0,004	< 0,001	
макс. ЧСС/ночь, уд/мин	исходно через 6 месяцев	100 [86; 115] 94 [86; 97]	125 [106; 132] 74,5 [72; 78]	< 0,001
Значение <i>p</i>		0,018	< 0,001	
ср. ЧСС/ночь, уд/мин	исходно через 6 месяцев	83 [71; 87] 74 [69; 76]	93,5 [76; 106] 63 [60; 66]	0,001
Значение <i>p</i>		0,006	< 0,001	
Циркадный индекс	исходно через 6 месяцев	1,08 [1,03; 1,16] 1,08 [1,05; 1,10]	1,2 [1,1; 1,3] 1,2 [1,2; 1,3]	0,02
Значение <i>p</i>		0,115	0,246	
SDNN, мс	исходно через 6 месяцев	105 [99; 109] 119 [111; 124]	139,5 [132; 149] 154,5 [147; 158]	0,1
Значение <i>p</i>		< 0,001	< 0,001	
rMSSD, мс	исходно через 6 месяцев	21 [19; 23] 30 [27; 32]	32 [30; 34] 35 [33; 37]	0,001
Значение <i>p</i>		< 0,001	0,002	
rNN50, %	исходно через 6 месяцев	2 [1; 2] 4 [3; 5]	8 [6; 10] 11 [10; 12]	0,3
Значение <i>p</i>		< 0,001	< 0,001	
TP, мс <sup>2</sup>	исходно через 6 месяцев	1311 [1296; 1352] 1602 [1575; 1622]	2150 [2129; 2182] 2191,5 [2178; 2207]	0,001
Значение <i>p</i>		< 0,001	< 0,001	
VLF, мс <sup>2</sup>	исходно через 6 месяцев	893 [872; 921] 1081 [1042; 1092]	958 [932; 998] 882,5 [869; 892]	0,001
Значение <i>p</i>		< 0,001	< 0,001	
LF, мс <sup>2</sup>	исходно через 6 месяцев	332 [328; 341] 326 [320; 341]	832,5 [815; 848] 698,5 [691; 704]	0,001
Значение <i>p</i>		0,352	< 0,001	
HF, мс <sup>2</sup>	исходно через 6 месяцев	90 [88; 93] 196 [184; 208]	358,5 [345; 371] 610,5 [596; 624]	0,03
Значение <i>p</i>		< 0,001	< 0,001	
LF/HF	исходно через 6 месяцев	3,69 [3,53; 3,76] 1,67 [1,55; 1,85]	2,3 [2,2; 2,4] 1,2 [1,1; 1,2]	0,2
Значение <i>p</i>		< 0,001	< 0,001	

HF – мощность волн высокой частоты в диапазоне 0,15–0,40 Гц, LF – мощность волн низкой частоты в диапазоне 0,15–0,04 Гц, LF/HF – коэффициент вагосимпатического баланса, rNN50 – процент разницы между смежными NN интервалами, различающимися более чем на 50 мс; rMSSD – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между смежными NN интервалами, SDNN – стандартное отклонение всех нормальных интервалов RR (NN), TP – общая мощность спектра в диапазоне от 0 до 0,40 Гц, VLF – мощность волн очень низкой частоты в диапазоне 0,04–0,0033 Гц, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений

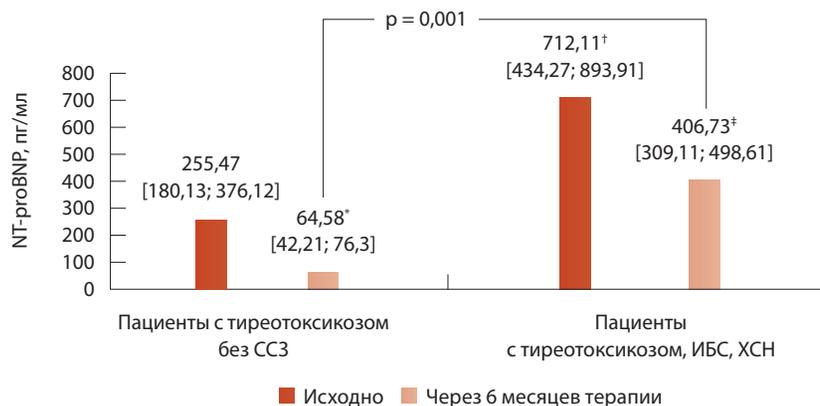
Данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [LQ; UQ]).  
Наличие статистической значимости различий: *p* – показателей до и после лечения; *p*, – сравнение динамики показателей двух групп

**Таблица 4.** Результаты эхокардиографического исследования в динамике

Показатель	Пациенты с тиреотоксикозом, ИБС, ХСН			Пациенты с тиреотоксикозом без ССЗ		
	исходно	через 6 месяцев	значение <i>p</i>	исходно	через 6 месяцев	значение <i>p</i>
ИКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	76,22 [72,15; 80,86]	78,47 [76,18; 82,02]	0,5	61,51 [56,01; 64,75]	54,19 [52,68; 54,98]	0,01
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	169,45 [154,87; 188,82]	154,68 [148,91; 163,43]	0,06	104,81 [87,62; 119,12]	76,17 [74,47; 79,96]	0,001
ТМЖП, мм	13,24 [13,06; 13,72]	12,41 [12,04; 12,72]	0,4	10,72 [10,03; 11,12]	9,20 [8,91; 9,47]	0,02
ИОТС ЛЖ	0,47 [0,46; 0,51]	0,45 [0,43; 0,48]	0,5	0,41 [0,38; 0,42]	0,40 [0,36; 0,41]	0,71
УО, мл	73,08 [69,62; 75,26]	82,24 [77,59; 84,33]	0,03	75,60 [74,18; 78,69]	61,75 [61,52; 63,25]	0,01
ПУВ, мл/г	0,24 [0,22; 0,26]	0,27 [0,26; 0,27]	0,04	0,39 [0,37; 0,41]	0,42 [0,42; 0,43]	0,04
МС, г/см <sup>2</sup>	146,30 [144,83; 148,35]	140,01 [138,03; 141,14]	0,02	158,19 [154,12; 162,45]	141,11 [139,36; 145,05]	0,01
ФВ, %	48,1 [41,0; 52,0]	52,6 [52,02; 54,5]	0,01	67,0 [60,0; 70,0]	60,9 [59,8; 61,7]	0,08
Е/А	0,63 ± 0,02	0,71 ± 0,01	0,03	1,21 ± 0,01	1,24 ± 0,02	0,2

Е/А – соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка (характеризует трансмитральный кровоток), ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИКДО ЛЖ – индекс конечного диастолического объема левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТС ЛЖ – индекс относительной толщины стенки левого желудочка, МС – миокардиальный стресс, ПУВ – показатель ударного выброса, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Данные представлены в виде средней и стандартного отклонения (M ± SD) или в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [LQ; UQ])



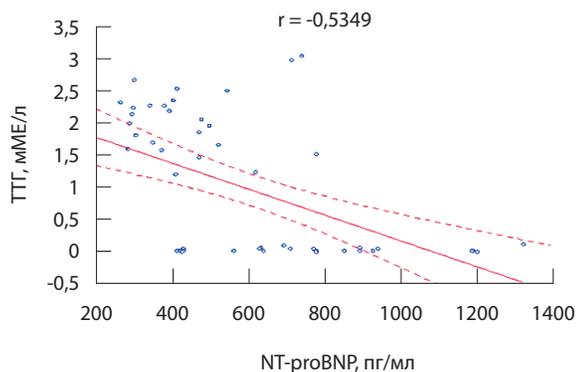
**Рис. 2.** Динамика концентрации NT-proBNP через 6 месяцев терапии; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХСН – хроническая сердечная недостаточность; данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [LQ; UQ]); статистическая значимость различий: \* при сравнении с исходными показателями; † между исходными показателями двух групп; ‡ между показателями двух групп через 6 месяцев терапии

коморбидных состояний. Так, согласно результатам исследований, у пациентов пожилого возраста с сопутствующей кардиоваскулярной патологией, особенно ИБС, или длительно страдающих фибрилляцией предсердий значительно уменьшается вероятность восстановления ритма сердца [14, 15]. Однако в ряде работ отмечено, что на фоне адекватной и своевременно назначенной тиреостатической терапии возможна нормализация

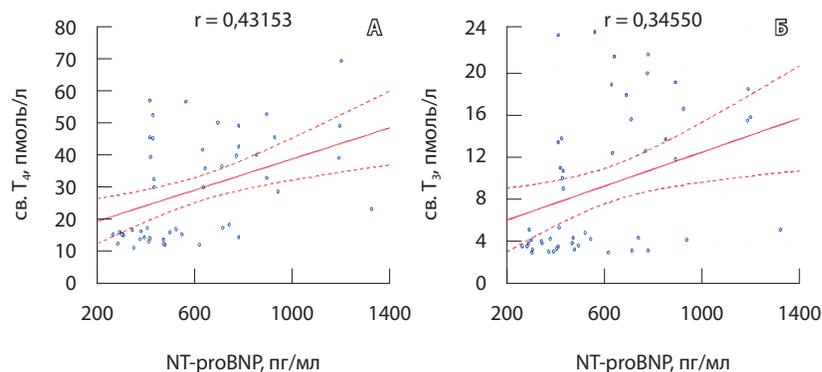
структурно-функциональных параметров сердца [16]. Несмотря на интерес исследователей к проблеме сочетания ССЗ и гиперфункции щитовидной железы, остается недостаточно изученной роль тиреостатиков в лечении таких коморбидных больных.

В нашей работе все пациенты основной группы на момент включения в исследование уже получали оптимальную терапию в соответствии с современными рекомендациями лечения ИБС и ХСН [12]. Включение в схему лечения тиреостатика (тиамазол) и достижение стойкого эутиреоза сопровождалось значимым улучшением клинического состояния, уменьшением частоты развития нарушений ритма сердца, повышением толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом.

В ранее проведенных исследованиях показано, что у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом при оценке результатов спектрального и временного анализа показателей variability ритма сердца наблюдается выраженное преобладание симпатического звена вегетативной нервной системы в регуляции ритма сердца по сравнению с показателями у пациентов с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы, что указывает на усиление вегетативного дисбаланса при развитии сопутствующего тиреотоксикоза [11]. При проведении терапии в условиях компенсации



**Рис. 3.** Взаимосвязь динамики уровня тиреотропного гормона (ТТГ) с динамикой концентрации NT-proBNP у пациентов с тиреотоксикозом, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью



**Рис. 4.** Взаимосвязь динамики уровня свободного тироксина (св. Т<sub>4</sub>) (А) и свободного трийодтиронина (св. Т<sub>3</sub>) (Б) с динамикой концентрации NT-proBNP у пациентов с тиреотоксикозом, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью

тиреотоксикоза мы наблюдали положительную динамику временных и спектральных показателей variability ритма сердца в обеих группах больных, свидетельствующую о восстановлении баланса в регулировании ритма сердца, повышении тонуса парасимпатического звена вегетативной нервной системы и уменьшении доминирующего влияния симпатического звена (см. табл. 3). Вместе с тем выявленные статистически значимые различия в динамике показателей этих двух групп ( $p_1 = 0,001$  для обеих групп) позволяют судить о более выраженном подавлении активности симпатического звена вегетативной нервной системы и повышении активности парасимпатического у пациентов с ИБС, ХСН и сопутствующим тиреотоксикозом на фоне комбинированной терапии.

У пациентов с гиперфункцией щитовидной железы, независимо от наличия ССЗ, определяется повышенный уровень натрийуретических пептидов [11, 17–19]. Важно отметить статистически значимое снижение концентрации маркера сердечной недостаточности NT-proBNP у пациентов обеих групп ( $p < 0,001$ ) на фоне терапии с включением тиреостатика. При этом у больных тиреотоксикозом без ССЗ уровень NT-proBNP достиг референсного предела, что можно объяснить нормализацией концентрации тиреоидных гормонов и снижением пред- и постнагрузки на миокард, регрессом ремоделирования левого желудочка. У пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом через 6 месяцев комбинированной терапии с достижением эутиреоза, несмотря на выраженную положительную динамику уровня NT-proBNP, его значение оставалось выше порогового, что обусловлено наличием

структурно-функциональных изменений левых отделов сердца.

Установленные корреляционные связи между динамикой концентрации тиреоидных гормонов и ТТГ и динамикой уровня NT-proBNP говорят о влиянии функциональной активности щитовидной железы на уровень натрийуретических пептидов у больных с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза. Выявленная через 6 месяцев терапии статистически значимая положительная динамика структурно-функциональных параметров левого желудочка у больных с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом свидетельствует о регрессе патологического ремоделирования миокарда левого желудочка, улучшении его систолической и диастолической функции на фоне проводимой терапии. Бесспорно, столь выраженная положительная динамика стала результатом комплексного лечения, включающего как оптимальную терапию ИБС и ХСН, так и применение тиреостатиков. У пациентов без ССЗ при достижении медикаментозного эутиреоза также наблюдалась положительная динамика структурно-функциональных показателей левого желудочка, говорящая об улучшении функциональной активности миокарда в условиях нормализации функции щитовидной железы, что было описано и в работах других авторов [10, 11, 20].

Согласно полученным нами результатам, применение тиреостатиков в составе комбинированной терапии и достижение медикаментозного эутиреоза улучшает клиническую картину заболевания у больных с ишемическим генезом ХСН, что выразилось в повышении толерантности к физической нагрузке, уменьшении частоты



развития нарушений ритма сердца, снижении активности симпатической нервной системы и восстановлении вегетативного баланса в регуляции ритма сердца, улучшении систолической и диастолической функции левого желудочка и подтверждается уменьшением уровня NT-proBNP.

## Заключение

На основании проведенной оценки динамики клинических симптомов, суточного профиля

частоты сердечных сокращений, показателей variability ритма сердца, концентрации маркера сердечной недостаточности NT-proBNP, структурно-функциональных параметров левого желудочка у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом можно постулировать важность своевременного включения тиреостатиков в состав комбинированной терапии и достижения стойкого эутиреоза для повышения эффективности лечения полиморбидных больных с ССЗ и гиперфункцией щитовидной железы. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование выполнено в рамках диссертационной работы Е.В. Пашенко «Особенности диагностики сердечной недостаточности и ремоделирования левых отделов сердца у больных с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом». Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

Е.В. Пашенко – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста;

А.И. Чесникова – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; В.П. Терентьев и В.И. Кудинов – анализ клинико-экспериментальных результатов исследования, написание текста, редактирование рукописи; М.С. Ланкина – анализ результатов, статистическая обработка данных, написание текста; Л.С. Матвейчук – проведение лабораторных исследований. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература

- Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1): 7–11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2.
- Lauritsen J, Gustafsson F, Abdulla J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2018;5(4):685–694. doi: 10.1002/ehf2.12283.
- Фомин ИВ. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(8):7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Фомин ИВ, Виноградова НГ, Фарзалиев МИ оглы, Аллахвердиева СМ кызы, Крылова АН, Самарина АС, Тюрин АА. Эффективность наблюдения пациентов в условиях специализированного центра лечения хронической сердечной недостаточности. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* 2018;2(1):221–229.
- Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(5):609–618. doi: 10.1530/EJE-12-0627.
- Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, Iervasi G, Åsvold BO, Sgarbi JA, Völzke H, Gencer B, Maciel RM, Molinaro S, Bremner A, Luben RN, Maisonneuve P, Cornuz J, Newman AB, Khaw KT, Westendorp RG, Franklyn JA, Vittinghoff E, Walsh JP, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):799–809. doi: 10.1001/archinternmed.2012.402.
- Марусенко ИМ, Петрова ЕГ. Тиреотоксикоз и фибрилляция предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(3): 398–402. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-398-402.
- Мельниченко ГА, Ларина ИИ. Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика и лечение. *Терапевтический архив.* 2018;90(10):4–13. doi: 10.26442/terarkh201890104-13.
- Wiersinga WM. Cardiovasculaire risico's bij subklinische schildklierafwijkingen [Cardiovascular risks in patients with subclinical thyroid dysfunction]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156(49):A5477. Dutch.
- Kaminski G, Michalkiewicz D, Makowski K, Podgajny Z, Szalus N, Ruchala M, Szczepanek E, Gielerak G. Prospective echocardiographic evaluation of patients with endogenous subclinical hyperthyroidism and after restoring euthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(4):501–517. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03957.x.
- Чесникова АИ, Пашенко ЕВ, Терентьев ВП, Кудинов ВИ. Клинико-патогенетические и диагностические особенности сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(11):28–34. doi: 10.15829/1560-4071-2019-11-28-34.
- Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Беграбекова ЮЛ, Васюк ЮА, Гарганеева АА, Гендлин ГЕ, Глезер МГ, Готье СВ, Довженко ТВ, Кобалава ЖД, Козиолова НА, Коротеев АВ, Мареев ЮВ, Овчинников АГ, Перепеч НБ, Тарловская ЕИ, Чесникова АИ, Шевченко АО, Арутюнов ГП, Беленков ЮН, Галаявич АС, Гиляревский СР, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Лопатин ЮМ, Ситникова МЮ, Скибицкий ВВ, Шляхто ЕВ. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S):8–158. doi: 10.18087/cardio.2475.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса – Базедова), узловым/многоузловым зобом. М.; 2014. 25 с. [Интернет]. Доступно на: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/tireo>.
- Скворцов ВВ, Фомина НГ, Емельянов ДН. Современные аспекты фармакотерапии ХСН у больных тиреотоксической



миокардиодистрофией (кардиопатией). *Лекарственный вестник*. 2014;8(3):39–47.

15. Майскова ЕА, Ушаков ВЮ, Труфанова ЮЮ, Корсунова ЕН, Аристарин МА. Влияние дисфункции щитовидной железы на течение сердечно-сосудистых заболеваний и развитие фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста. Современные проблемы науки и образования. 2015;3 [Интернет]. Доступно на: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=18073>.
16. Петунина НА. Особенности диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы у пожилых пациентов. *Проблемы Эндокринологии*. 2008;54(3):36–42. doi: 10.14341/probl200854336-42.

17. Бабенко АЮ. Поражение сердца и сосудов при тиреотоксикозе различного генеза и тяжести: оптимизация подходов к терапии. *Международный эндокринологический журнал*. 2014;8(64):65–78.

18. Pakuła D, Marek B, Kajdaniuk D, Krysiak R, Kos-Kudła B, Pakuła P, Gatnar A, Borgiel-Marek H, Nowak M, Siemińska L, Głogowska-Szeląg J, Ostrowska Z. Plasma levels of NT-pro-brain natriuretic peptide in patients with overt and subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endokrynol Pol*. 2011;62(6): 523–528.

19. Пашченко ЕВ, Чесникова АИ, Кудинов ВИ, Терентьев ВП, Коломацкая ОЕ. Расчет порогового уровня и оценка динамики натрийуретического пептида для оптимизации ведения коморбидных пациентов с тиреотоксикозом и сердечной недостаточностью. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(4):73–80. doi: 10.21886/2219-8075-2018-9-4-73-80.
20. Ertugrul DT, Gursoy A, Sahin M, Unal AD, Pamuk B, Berberoglu Z, Ayturk S, Tutuncu NB, Demirag NG. Evaluation of brain natriuretic peptide levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Natl Med Assoc*. 2008;100(4): 401–405. doi: 10.1016/s0027-9684(15)31272-4.

## References

1. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1): 7–11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2.
2. Lauritsen J, Gustafsson F, Abdulla J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2018;5(4):685–694. doi: 10.1002/ehf2.12283.
3. Fomin IV. [Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do]. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8): 7–13. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
4. Fomin IV, Vinogradova NG, Farzaliev MI-ogly, Allakhverdieva SM-kyzy, Krylova AN, Samarina AS, Tyurin AA. [Efficiency of observing patients in the setting of a specialized center for treatment of chronic heart failure]. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2018;2(1):221–229. Russian.
5. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(5):609–618. doi: 10.1530/EJE-12-0627.
6. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, Iervasi G, Åsvold BO, Sgarbi JA, Völzke H, Gencer B, Maciel RM, Molinaro S, Bremner A, Luben RN, Maisonneuve P, Cornuz J, Newman AB, Khaw KT, Westendorp RG, Franklyn JA, Vittinghoff E, Walsh JP, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):799–809. doi: 10.1001/archinternmed.2012.402.
7. Marusenko IM, Petrova EG. [Hyperthyroidism and atrial fibrillation]. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):398–402. Russian. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-398-402.
8. Mel'nichenko GA, Larina II. [Syndrome of thyrotoxicosis. Differential diagnosis and treatment]. *Ter Arkh*. 2018;90(10):4–23. doi: 10.26442/terarkh201890104-13.
9. Wiersinga WM. Cardiovasculaire risico's bij subklinische schildklierafwijkingen [Cardiovascular risks in patients with subclinical thyroid dysfunction]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012;156(49):A5477. Dutch.
10. Kaminski G, Michalkiewicz D, Makowski K, Podgajny Z, Szalus N, Ruchala M, Szczepanek E, Gielerak G. Prospective echocardiographic evaluation of patients with endogenous subclinical hyperthyroidism and after restoring euthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(4):501–517. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03957.x.
11. Chesnikova AI, Pashchenko EV, Terentyev VP, Kudinov VI. [Clinical, pathogenetic, and diagnostic features of heart failure in patients with coronary heart disease and thyrotoxicosis]. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11): 28–34. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2019-11-28-34.
12. Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YL, Vasyuk YA, Garganeeva AA, Gendlin GE, Glezer MG, Gote SV, Dovzhenko TV, Kobalava ZD, Koziołova NA, Koroteev AV, Mareev YV, Ovchinnikov AG, Perepech NB, Tarlovskaya EI, Chesnikova AI, Shevchenko AO, Arutyunov GP, Belenkov YN, Galyavich AS, Gilyarevskiy SR, Drapkina OM, Duplyakov DV, Lopatin YM, Sitnikova MY, Skibitskiy VV, Shlyakhto EV. [Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment]. *Kardiologiya*. 2018;58 Suppl 6:1–164. Russian. doi: 10.18087/cardio.2475.
13. The Federal Clinical Recommendations on diagnostics and treatment of toxic goiter. Moscow; 2014. 25 p. [Internet]. Russian. Available from: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/tireo>.
14. Skvortsov VV, Fomina NG, Emelyanov DN. [Modern aspects of CHF pharmacotherapy in patients with thyrotoxic myocardial dystrophy (cardiopathy)]. *Lekarstvennyy Vestnik*. 2014;8(3):39–47. Russian.
15. Mayskova EA, Ushakov VYu, Trufanova YuYu, Korsunova EN, Aristarin MA. [Influence of thyroid dysfunction at a course of cardiovascular diseases and development of atrial fibrillation in elderly patients]. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;3 [Internet]. Russian. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=18073>.
16. Petunina NA. [The diagnosis and treatment of thyroid diseases in the elderly]. *Problems of Endocrinology*. 2008;54(3):36–42. Russian. doi: 10.14341/probl200854336-42.
17. Babenko AYU. [Damage to the heart and blood vessels in thyrotoxicosis of various genesis and severity: optimization of approaches to therapy]. *International Endocrinological Journal*. 2014;8(64):65–78. Russian.
18. Pakuła D, Marek B, Kajdaniuk D, Krysiak R, Kos-Kudła B, Pakuła P, Gatnar A, Borgiel-Marek H, Nowak M, Siemińska L, Głogowska-Szeląg J, Ostrowska Z. Plasma levels of NT-pro-brain natriuretic peptide in patients with overt and subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endokrynol Pol*. 2011;62(6):523–528.
19. Pashchenko EV, Chesnikova AI, Kudinov VI, Terentyev VP, Kolomatskaya OE. [Calculation of the cut-off and evaluation of the dynamics of natriuretic peptide for optimization the management of comorbid patients with thyrotoxicosis and heart failure]. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(4):73–80. Russian. doi: 10.21886/2219-8075-2018-9-4-73-80.
20. Ertugrul DT, Gursoy A, Sahin M, Unal AD, Pamuk B, Berberoglu Z, Ayturk S, Tutuncu NB, Demirag NG. Evaluation of brain natriuretic peptide levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Natl Med Assoc*. 2008;100(4):401–405. doi: 10.1016/s0027-9684(15)31272-4.



# The role of thyrostatic agents in the treatment of chronic heart failure patients with comorbid coronary artery disease and thyrotoxicosis

E.V. Pashchenko<sup>1</sup> • A.I. Chesnikova<sup>1</sup> • V.P. Terentyev<sup>1</sup> • V.I. Kudinov<sup>1</sup> • M.S. Lankina<sup>1</sup> • L.S. Matveychuk<sup>2</sup>

**Background:** Thyroid dysfunction exerts a pronounced effect on the cardiovascular system, and, if comorbid with an existing cardiovascular disorder, may lead to a significant deterioration in the outcome, thus obviating the need for timely diagnosis and therapy optimization.

**Aim:** To evaluate the effect of combination therapy, including thyrostatics, on the clinical symptoms of chronic heart failure (CHF), heart rate variability, NT-proBNP concentration, and structural and functional parameters of the left heart in patients with comorbid coronary artery disease (CAD) and thyrotoxicosis.

**Materials and methods:** This open-label comparative study included 77 patients aged 45–65 years. The study group consisted of 36 patients with thyrotoxicosis, CAD and CHF II–III functional class, whereas the comparison group consisted of 41 patients with thyrotoxicosis without cardiovascular diseases. The patients were assessed clinically at baseline and after 6 months of therapy with addition of a thyrostatic, with tolerance to physical activity, measurements of NT-proBNP levels, 24-hour Holter monitoring, and echocardiography.

**Results:** At 6 months of the combination therapy including a thyrostatic, with stable drug-induced euthyroidism, the patients in the group 1 showed an increase in the distance of a 6-minute walking test ( $p < 0.001$ ) and a decrease in CHF clinical symptoms. The incidence of heart rhythm disorders decreased (supraventricular extra systoles from 31% to 16%, ventricular extra systoles from 21% to 4%, atrial fibrillation from 32% to 23%;  $p < 0.05$ ), with a positive trend for spectral and temporal parameters of heart rate variability. The NT-proBNP level

in patients with CAD, CHF and thyrotoxicosis decreased by 42.9% ( $p = 0.001$ ). During euthyroidism, echocardiography in the patients with ischemic CHF and concomitant thyrotoxicosis showed a significant increase in stroke volume ( $p = 0.03$ ), stroke ejection index ( $p = 0.04$ ), left ventricular ejection fraction ( $p = 0.01$ ), a decrease in the value of myocardial stress ( $p = 0.02$ ), and transmitral blood flow parameters ( $E/A$ ,  $p < 0.05$ ). This indicates an improvement in systolic and diastolic left ventricular function after normalization of thyroid function.

**Conclusion:** The inclusion of thyrostatics to the combination therapy and the achievement of euthyroidism have contributed to increased tolerance to physical activity, reduction of sympathetic activity level of the autonomic nervous system and frequency of heart rhythm disorders, reduced the NT-proBNP levels, improved systolic and diastolic left ventricular function in patients with ischemic CHF and concomitant thyrotoxicosis.

**Key words:** coronary artery disease, chronic heart failure, thyrotoxicosis, heart rate variability, NT-proBNP, left ventricular remodeling

**For citation:** Pashchenko EV, Chesnikova AI, Terentyev VP, Kudinov VI, Lankina MS, Matveychuk LS. The role of thyrostatic agents in the treatment of chronic heart failure patients with comorbid coronary artery disease and thyrotoxicosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(2):132–141. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-024.

Received 27 February 2021; revised 27 April 2021; accepted 30 April 2021; published online 20 May 2021

## Funding

The study was performed as a part of the thesis by E.V. Pashchenko "Specifics of the diagnosis of heart failure and left heart chamber remodeling in patients with coronary artery disease and thyrotoxicosis". No additional financial support from any third party was involved.

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

## Authors' contributions

E.V. Pashchenko, the study concept and design, data collection, management and analysis, text writing; A.I. Chesnikova, the paper concept and design, editing of the manuscript, approval of its final version; V.P. Terentyev and V.I. Kudinov, analysis of the clinical and experimental study results, text writing, editing of the manuscript; M.S. Lankina, analysis of the results, statistical analysis, text writing; L.S. Matveychuk, laboratory assessments. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Ekaterina V. Pashchenko** – MD, PhD, Assistant, Chair of Internal Diseases No. 1<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2754-3382>

✉ 170 Blagodatnaya ul., Rostov-on-Don, 344090, Russian Federation. Tel.: +7 (863) 222 04 25. E-mail: [pashenkoekaterina@gmail.com](mailto:pashenkoekaterina@gmail.com)

**Anna I. Chesnikova** – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Diseases No. 1<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9323-592X>.

E-mail: [rostov-ossn@yandex.ru](mailto:rostov-ossn@yandex.ru)

**Vladimir P. Terentyev** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Diseases No. 1<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3607-5832>.

E-mail: [vpterentev@mail.ru](mailto:vpterentev@mail.ru)

**Vladimir I. Kudinov** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Diseases No. 1<sup>1</sup>.

E-mail: [endo-kudinov@mail.ru](mailto:endo-kudinov@mail.ru)

**Mariya S. Lankina** – MD, PhD, Assistant, Chair of Internal Diseases No. 1<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6121-7831>.

E-mail: [maryhome@mail.ru](mailto:maryhome@mail.ru)

**Lyudmila S. Matveychuk** – Head of Laboratory of Clinical Immunology and Bacteriology<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University; 29 Nakhichevskiy per., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

<sup>2</sup>Rostov Regional Clinical Hospital; 170 Blagodatnaya ul., Rostov-on-Don, 344090, Russian Federation



Оригинальная статья

# Вклад полиморфизма генов *AGT*, *GNB3*, *MTHFR*, *MTRR*, *ApoE*, *PPAR $\alpha$* в развитие маскированной артериальной гипертензии у пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

Козиолова Н.А.<sup>1</sup> • Чернявина А.И.<sup>1</sup>

**Цель** – определить вероятность развития маскированной артериальной гипертензии (МАГ) у пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска (ССР) в зависимости от наличия полиморфизма некоторых генов.

**Материал и методы.** Десятью двум пациентам (средний возраст  $41,93 \pm 8,92$  года) низкого и умеренного ССР без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний проведена оценка генотипов по маркерам *AGT* Thr174Met rs4762, *GNB3* C825T rs5443, *MTHFR* C677T rs1801133, *MTRR* Ile22Met rs1801394, *ApoE* Cys130Arg rs 429358, *PPAR $\alpha$*  G/C rs4253778, а также общеклиническое обследование и точное мониторирование артериального давления (СМАД). В зависимости от наличия МАГ пациенты распределены в 2 группы: с впервые выявленной артериальной гипертензией, соответствующей критериям МАГ ( $n=58$ , 63%) и с нормальными показателями офисного и амбулаторного артериального давления, а также нормальными показателями артериального давления по данным СМАД ( $n=34$ , 37%).

**Результаты.** Группы не различались по возрасту, факторам ССР, сопутствующей патологии и клиническим характеристикам. В группе с МАГ оказалось статистически значимо больше мужчин, чем женщин ( $p=0,028$ ). Среди пациентов с наличием МАГ наиболее значимым был генотип A/G полиморфизма Ile22Met rs1801394 гена *MTRR*: при оценке отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) развития МАГ показатели составили 4,23 и 2,17 соответственно (95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ был 1,56–11,72; для ОР – 1,25–4,12). Статистически значимым оказался и генотип T/C полиморфизма Cys130Arg rs 429358 гена *ApoE*. Вероятность развития МАГ при генотипе T/C по гену *ApoE* увеличивалась более чем втрое: ОШ 3,67 (95% ДИ 1,34–10,28), ОР 2,15 (95% ДИ 1,17–4,36). При проведении корреляционного анализа выявлена прямая умеренная взаимосвязь наличия МАГ с полиморфизмами генов *MTRR* ( $Q=0,62$ ) и *ApoE* ( $Q=0,57$ ).

**Заключение.** У пациентов низкого и умеренного ССР вероятность развития МАГ зависит

не только от гендерных различий, но и от генетической детерминированности. Генами-кандидатами для развития МАГ у таких пациентов служат генотипы A/G полиморфизма Ile22Met rs1801394 гена *MTRR* и T/C полиморфизма Cys130Arg rs 429358 гена *ApoE*.

**Ключевые слова:** полиморфизмы генов, маскированная артериальная гипертензия, низкий и умеренный сердечно-сосудистый риск

**Для цитирования:** Козиолова НА, Чернявина АИ. Вклад полиморфизма генов *AGT*, *GNB3*, *MTHFR*, *MTRR*, *ApoE*, *PPAR $\alpha$*  в развитие маскированной артериальной гипертензии у пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска. Альманах клинической медицины. 2021;49(2):142–148. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-027.

Поступила 10.02.2021; доработана 26.04.2021; принята к публикации 15.05.2021; опубликована онлайн 26.05.2021

**Ш**ирокое применение в клинической практике комбинаций офисных (клинических) и внеофисных (амбулаторных) методов контроля артериального давления (АД) позволяет на основании оценки соотношения результатов измерений выявлять маскированную артериальную гипертензию (МАГ) [1]. МАГ, или скрытая артериальная гипертензия (АГ), диагностируется у пациентов с нормальным уровнем АД, измеренного в медицинском учреждении, но при этом с повышенными значениями данного показателя, измеренного вне медицинского учреждения. Поскольку большинство скрининговых программ основано на использовании показателей АД, измеренного в медицинском учреждении, диагностика

МАГ представляет собой особую проблему [2]. Проявляемый к ней интерес связан также с тем, что МАГ приводит к быстрому поражению органов-мишеней и увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [1–3]. Показано, что у пациентов с МАГ риск сердечно-сосудистых событий значительно выше по сравнению с людьми с нормальными значениями АД и близок или, по некоторым данным, даже выше, чем у пациентов с диагностированной АГ [3]. МАГ увеличивает риск сердечно-сосудистых и почечных событий при сахарном диабете 2-го типа, в наибольшей степени когда повышение внеофисного АД происходит ночью [3].

Выявлены такие предикторы развития МАГ, как мужской пол, пожилой возраст, повышенный



индекс массы тела, курение и употребление алкоголя, сахарный диабет 2-го типа и хроническая болезнь почек, дислипидемия и отягощенная наследственность [2, 4, 5]. Значение генетической детерминированности АГ доказано и не вызывает сомнений. В ряде исследований подтверждена и взаимосвязь полиморфных маркеров генов с развитием МАГ [1]. Однако роль генетических факторов установлена главным образом в отношении молодых людей и носит дискуссионный характер [1, 5]. Кроме того, большинство исследований касается пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [6, 7].

Таким образом, определение вклада полиморфизма генов в развитие МАГ, особенно у пациентов низкого и умеренного ССР, видится одним из перспективных направлений первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Поиск новых факторов риска развития МАГ на фоне определенной генетической детерминированности может помочь в понимании патогенетических механизмов МАГ, создании мероприятий по профилактике заболевания и обеспечении эффективных терапевтических решений.

Цель – определение риска развития МАГ у пациентов низкого и умеренного ССР в зависимости от наличия полиморфизма некоторых генов.

## Материал и методы

В исследование включено 92 пациента трудоспособного возраста, работающих на одном из предприятий г. Перми, без верифицированных ССЗ, имеющих низкий или умеренный суммарный ССР. Средний возраст пациентов составил  $41,93 \pm 8,92$  года. Среди обследованных было 58 (63%) мужчин и 34 (37%) женщины.

ССР оценивали в соответствии с Российскими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике 2017 г. [8]. Для пациентов старше 40 лет использовали шкалу SCORE, младше этого возраста – применяли шкалу относительного риска.

Критериями невключения в исследование служили наличие АГ и поражения органов-мишеней в анамнезе, клинически подтвержденные ССЗ, такие как перенесенный инфаркт миокарда или острый коронарный синдром, операции реваскуляризации коронарных и других артерий, мозговой инсульт или транзиторная ишемическая атака, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек, онкологические и другие заболевания, требующие специфического лечения и наблюдения, острые воспалительные и инфекционные заболевания, психические

**Козиолова Наталья**

**Андреевна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой профилактики внутренних болезней № 2<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7003-5186>

**Чернявина Анна**

**Ивановна** – канд. мед. наук, доцент кафедры профилактики внутренних болезней № 2<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0051-6694>  
✉ 614097, г. Пермь, ул. Подлесная, 6, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (342) 222 71 13.  
E-mail: [anna\\_chernyavina@list.ru](mailto:anna_chernyavina@list.ru)

заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период обследования и наблюдения.

Всем пациентам было измерено офисное (клиническое) АД, проведено суточное мониторирование АД с помощью аппарата Card(X)Plore (Meditech, Венгрия). Определяли амбулаторное среднесуточное, среднее ночное и среднее дневное систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД).

Для верификации МАГ использовали следующие критерии: уровень среднедневного амбулаторного АД  $\geq 135/85$  мм рт. ст. и/или средненочного амбулаторного АД  $\geq 120/70$  мм рт. ст. и/или среднесуточного амбулаторного АД  $\geq 130/80$  мм рт. ст. при нормальном уровне клинического АД ( $< 140/90$  мм рт. ст.).

Всем пациентам выполнено определение генотипов по маркерам AGT Thr174Met rs4762, GNB3 C825T rs5443, MTHFR C677T rs1801133, MTRR Ile22Met rs1801394, ApoE Cys130Arg rs 429358, PPAR $\alpha$  G/C rs4253778. Определяли следующие генотипы: для гена AGT – C/C, C/T, T/T; для гена GNB3 – C/C, C/T, T/T; для гена MTHFR – C/C, C/T, T/T; для гена MTRR – A/A, A/G, G/G; для гена ApoE – T/T, T/C, C/C; для гена PPAR $\alpha$  – G/G, G/C. Для анализа использовали геномную ДНК, выделенную из венозной крови. Полиморфизм генов выявляли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени на системе CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, США) [9].

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом. До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, Россия). Для количественных признаков было рассчитано среднее арифметическое значение ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение (SD) или медиана с нижним и верхним квартилями ( $Me$  [LQ; UQ]). Для качественных признаков определяли абсолютную частоту проявления признака, частоту проявления признака в процентах (%) или 95% доверительный интервал (ДИ). Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали критерии Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Для статистического анализа количественных

<sup>1</sup> ОГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация

признаков, не соответствующих закону нормального распределения, что наблюдалось в большинстве случаев, использовали критерий Манна – Уитни. Для количественных показателей при нормальном распределении применяли критерий Стьюдента. Для качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия данных при  $p < 0,05$ . Для изучения взаимосвязи между наличием полиморфизма генов и развитием МАГ были составлены таблицы сопряженности  $2 \times 2$ , рассчитан  $\chi^2$  с вычислением достигнутого уровня значимости с поправкой Йетса на непрерывность, определены отношение

шансов (ОШ), относительный риск (ОР) и 95% ДИ для ОШ и ОР. Исследование взаимосвязи между качественными признаками проводили с помощью оценки коэффициента ассоциации Юла.

## Результаты

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от выявления МАГ. Первую группу составили 58 (63%) пациентов с впервые установленной АГ, соответствующей критериям МАГ, вторую – 34 (37%) пациента с нормальными показателями офисного и амбулаторного АД, а также с нормальными показателями АД по данным суточного мониторирования АД. Пациенты в группах статистически значимо не различались по возрасту, факторам ССР, структуре сопутствующей патологии и клиническим характеристикам (табл. 1).

В группе пациентов с МАГ было больше мужчин, чем женщин: 42 против 16 ( $p = 0,028$ ). Пациенты с МАГ имели статистически значимо более высокие цифры среднесуточного САД и ДАД по данным суточного мониторирования АД. При этом группы не различались по уровню офисного САД и ДАД (табл. 2).

Данные, полученные при оценке генотипов, приведены в табл. 3. Пациенты в группах статистически значимо не различались по частоте встречаемости полиморфизма генов *AGT*, *GNB3*, *MTHF* и *PPARα*. Что касается генотипов полиморфизма гена *MTRR* отмечено статистически значимое различие по генотипу A/G между пациентами с МАГ и без нее ( $p = 0,003$ ). ОШ и ОР развития МАГ при наличии генотипов полиморфизма гена *MTRR* увеличивались в 4,23 и 2,17 (95% ДИ для ОШ – 1,56–11,72; для ОР – 1,25–4,12) раза соответственно. При этом по частоте встречаемости полиморфизма этого гена в гомозиготной форме группы не различались. Развитие МАГ было связано и с наличием полиморфизма гена *ApoE* в гетерозиготной форме: в группе пациентов с МАГ частота встречаемости генотипа T/C была статистически значимо выше, чем в группе без нее ( $p = 0,010$ ). При наличии генотипа T/C ОШ развития МАГ увеличивалось более чем в 3 раза (ОШ 3,67; 95% ДИ 1,34–10,28), а ОР – более чем вдвое (ОР 2,15; 95% ДИ 1,17–4,36). При этом по частоте встречаемости полиморфизма этого гена в гомозиготной форме группы статистически значимо не различались.

При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени зависимости прямая взаимосвязь между наличием МАГ и полиморфизмов генов *MTRR* ( $Q = 0,62$ ) и *ApoE* ( $Q = 0,57$ ).

**Таблица 1.** Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от наличия маскированной артериальной гипертензии ( $n = 92$ )

Показатель	Пациенты с МАГ (n = 58)	Пациенты без МАГ (n = 34)	Значение p
Мужчины/женщины, абс.	42/16	16/18	0,028
Возраст, годы, M ± SD	42,19 ± 8,14	42,47 ± 8,67	0,850
Курение, абс. (%)	16 (27,59)	6 (17,65)	0,410
Избыточное употребление соли, абс. (%)	28 (48,28)	17 (50,00)	0,956
Низкая физическая активность, абс. (%)	38 (65,52)	18 (52,94)	0,332
ХОБЛ, абс. (%)	2 (3,45)	2 (5,88)	0,982
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M ± SD	28,53 ± 3,34	27,43 ± 3,04	0,119
Окружность талии, см, M ± SD	94,81 ± 9,22	91,44 ± 7,69	0,055
ЧСС, уд/мин, M ± SD	68,06 ± 9,51	67,34 ± 9,15	0,309

МАГ – маскированная артериальная гипертензия, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС – частота сердечных сокращений

**Таблица 2.** Характеристика уровней офисного и амбулаторного систолического и диастолического артериального давления в зависимости от наличия маскированной артериальной гипертензии ( $n = 92$ )

Показатель	Пациенты с МАГ (n = 58)	Пациенты без МАГ (n = 34)	Значение p
САД офисное, мм рт. ст., M ± SD	134,81 ± 2,67	134,35 ± 3,25	0,714
ДАД офисное, мм рт. ст., M ± SD	84,50 ± 3,19	83,76 ± 3,65	0,332
Среднесуточное САД амбулаторное, мм рт. ст., M ± SD	141,55 ± 3,78	129,15 ± 3,11	0,001
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст., M ± SD	84,55 ± 3,95	79,62 ± 2,61	0,001

ДАД – диастолическое артериальное давление, МАГ – маскированная артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление

**Таблица 3.** Частота встречаемости полиморфизма генов у пациентов в зависимости от наличия маскированной артериальной гипертензии (n = 92)

Полиморфизм гена, абс. (%)	Генотип	Пациенты с МАГ (n = 58)	Пациенты без МАГ (n = 34)	Значение p	Значение p <sub>mg</sub>
AGT	C/C	42 (72,41)	31 (91,18)	0,061	0,083
	C/T	13 (22,42)	3 (8,82)	0,170	
	T/T	3 (5,17)	0	0,724	
GNB3	C/C	29 (50,00)	20 (58,82)	0,547	0,125
	C/T	19 (32,76)	13 (38,24)	0,760	
	T/T	10 (17,24)	1 (2,94)	0,088	
MTHFR	C/C	19 (32,76)	19 (55,88)	0,051	0,094
	C/T	31 (53,45)	12 (35,30)	0,143	
	T/T	8 (13,79)	3 (8,82)	0,707	
MTRR	A/A	11 (18,97)	21 (61,77)	< 0,001*	< 0,001*
	A/G	37 (63,79)	10 (29,41)	0,003*	
	G/G	10 (17,24)	3 (8,82)	0,419	
ApoE	T/T	22 (37,93)	24 (70,59)	0,005*	0,011*
	T/C	33 (56,90)	9 (26,47)	0,010*	
	C/C	3 (5,17)	1 (2,94)	0,982	
PPARα	G/G	47 (81,04)	30 (88,24)	0,542	0,566
	G/C	10 (17,24)	4 (11,76)	0,686	
	C/C	1 (1,72)	0	0,786	

МАГ – маскированная артериальная гипертензия

\*Различия статистически значимы (p < 0,05)

Связь полиморфизма генов *AGT*, *GNB3*, *MTHFR* и *PPARα* с наличием МАГ не была обнаружена.

## Обсуждение

В нашем исследовании среди пациентов с впервые выявленной МАГ преобладали мужчины, что соответствует данным литературы [1]. Гендерные особенности в развитии МАГ в зависимости от полиморфизма генов представляется целесообразным уточнить в дальнейших исследованиях.

В литературе широко обсуждается вклад полиморфизма генов в развитие и прогрессирование различных ССЗ, в частности, влияющих на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Полиморфизм Thr174Met (rs4762) гена *AGT* – один из наиболее распространенных в европейской популяции. Он существенно повышает уровень АГТ и расценивается как фактор риска развития АГ [10]. В этой связи мы

предположили, что данный полиморфизм может стать предиктором развития и МАГ. Однако полученные в нашем исследовании данные не показали связи полиморфизма гена *AGT* с наличием МАГ. Возможно, это обусловлено тем, что полиморфизм гена *AGT* также достаточно часто встречается у пациентов с ишемической болезнью сердца и при развитии инфаркта миокарда [11]. В наше исследование включались пациенты без ССЗ, в том числе без ишемической болезни сердца, вследствие чего, вероятно, не было обнаружено должного влияния полиморфизма гена *AGT* на риск развития МАГ у пациентов низкого и умеренного ССР.

Еще одним значимым фактором риска развития АГ по данным литературы признан полиморфизм гена *GNB3* C825T rs5443 [12]. Соответственно, можно было предположить его связь с развитием МАГ. Но и эта гипотеза в нашей

работе не подтвердилась. Предположительно, это объясняется тем, что исследования, в которых определена взаимосвязь полиморфизма гена *GNB3* с развитием АГ, в основном касаются пациентов более старшего возраста, чем включенные в наше исследование, с определенными этническими и географическими особенностями [12]. Кроме того, имеются сведения о том, что данный полиморфизм служит предиктором повышенного риска ССЗ у пациентов с уже имеющейся АГ [13]. Именно поэтому он в большей степени рассматривается как фактор риска, позволяющий дополнительно оценить вероятность ССЗ и смертность у пациентов с установленной АГ.

Мы также изучали полиморфизмы генов фолатного цикла: С677Т rs1801133 гена *MTHFR* и Сe22Met rs1801394 гена *MTRR*. Как показано в большинстве исследований, эти полиморфизмы влияют на снижение активности ферментов фолатного цикла, приводят к гипергомоцистеинемии и, как следствие, повышению риска ССЗ [14]. Кроме того, отмечается, что гипергомоцистеинемия связана с повышением АД [15]. Однако эти взаимосвязи, как правило, зависят либо от наличия полиморфизма гена *MTHFR*, либо от комбинации полиморфизма *MTHFR* и *MTRR*, но не от наличия полиморфизма гена *MTRR*. В нашем исследовании не установлено связи между полиморфизмом гена *MTHFR* и развитием МАГ. Мы предполагаем, что полиморфизм этого гена в большей степени связан с развитием ишемической болезни сердца, чем АГ. Такие данные содержатся в метаанализе 100 наблюдательных исследований, проведенном Z. Luo и соавт. [16]. В этой работе полиморфизм гена *MTHFR* ассоциирован с развитием ишемической болезни сердца и дислипидемией с повышением триглицеридов и липопротеидов низкой плотности.

В нашем исследовании пациенты с МАГ статистически значимо чаще имели генотип А/Г гена *MTRR*. Данный полиморфизм запускает механизмы, которые приводят к дефициту фолата, что, в свою очередь, может повреждать печеночный гомеостаз и вызывать повышение уровня липидов [17]. В работе W.X. Li и соавт. именно у пациентов с низким уровнем фолата полиморфизм гена *MTRR* связан с повышением количества липидов. Следовательно, возникновение МАГ может быть обусловлено развитием дислипидемии и атеросклероза, а полиморфизм гена *MTRR* рассмотрен как ген-кандидат развития МАГ с определением механизма повышения АД через дислипидемию и развитие атеросклероза.

Ранее установлена связь аполипопротеина E (ApoE) с дислипидемией и атеросклерозом [18].

Именно полиморфизм этого гена в гетерозиготной форме ассоциирован с более высокими уровнями общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, что подтверждается данными, полученными в нашем исследовании. Кроме того, полиморфизм гена *ApoE* может быть ассоциирован с повышением уровня С-реактивного белка [19], а значит, определенный «генетический статус» способствует формированию субклинического неспецифического воспаления, роль которого в качестве предиктора развития АГ хорошо известна [1]. В связи с этим данный полиморфизм также может быть рассмотрен как ген-кандидат развития МАГ.

Имеются данные о том, что полиморфизм G/C rs4253778 гена *PPARα* ассоциирован с дислипидемией и, соответственно, может влиять на развитие атеросклероза и уровень АД [20]. В связи с этим было логично предположить возможное опосредованное влияние полиморфизма данного гена на развитие МАГ. Однако в нашей работе не выявлено связи между частотой встречаемости полиморфизма гена *PPARα* и развитием МАГ. По данным литературы, полиморфизм *PPARα* может быть в большей степени связан с повышением уровня глюкозы и развитием сахарного диабета [20]. Ряд исследований описывают связь полиморфизма *PPARα* с риском развития дислипидемии и ишемической болезни сердца, а не АГ, у больных с высоким ССР [20].

*Ограничения исследования.* Согласно дизайну, мы не изучали связь риска развития МАГ с поражением органов-мишеней (в частности, нарушениями фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек, ремоделированием артерий и миокарда), как и с дисбалансом системы коллагенообразования, перестройка которой может быть одним из важнейших механизмов развития МАГ. Данные взаимосвязи нуждаются в дальнейшем изучении и обсуждении.

## Заключение

В настоящей работе мы показали, что у пациентов низкого и умеренного ССР вероятность развития МАГ зависит не только от гендерных различий, но и от генетической детерминированности. Генами-кандидатами развития МАГ у таких пациентов служат генотипы А/Г полиморфизма Сe22Met rs1801394 гена *MTRR* и Т/С полиморфизма Cys130Arg rs 429358 гена *ApoE*. Вклад полиморфизмов других изученных нами генов и их влияние на риск возникновения МАГ – предмет дальнейшего изучения. ©



## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

Оба автора внесли равный вклад в написание статьи. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

1. Гельцер БИ, Котельников ВН, Ветрова ОО, Карпов РС. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(9):92–98. doi: 10.15829/1560-4071-2019-9-92-98. [Gel'tser BI, Kotelnikov VN, Vetrova OO, Karpov RS. [Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance]. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(9):92–98. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2019-9-92-98.]
2. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Вавилова ТВ, Виллевалде СВ, Галявич АС, Глезер МГ, Гринева ЕН, Гринштейн ЮИ, Драпкина ОМ, Жернакова ЮВ, Звартау НЭ, Кисляк ОА, Козиолова НА, Космачева ЕД, Котовская ЮВ, Либис РА, Лопатин ЮМ, Небиридзе ДВ, Недошвин АО, Остроумова ОД, Ощепкова ЕВ, Ратова ЛГ, Скибицкий ВВ, Ткачева ОН, Чазова ИЕ, Чесникова АИ, Чумакова ГА, Шальнова СА, Шестакова МВ, Якушин СС, Янишевский СН. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Boitsov SA, Vavilova TV, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinstein Yul, Drapkina OM, Zhernakova YuV, Zvartau NE, Kislyak OA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Kotovskaya YuV, Libis RA, Lopatin YuM, Nebiridze DV, Nedoshivin AO, Ostroumova OD, Oschepkova EV, Ratova LG, Skibitsky VV, Tkacheva ON, Chazova IE, Chesnikova AI, Chumakova GA, Shalnova SA, Shestakova MV, Yakushin SS, Yanishevsky SN. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020]. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.]
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ranschtzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsoufis C, Aboyans V, Desormais I; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
4. Aung K, Htay T. Relationship Between Outpatient Clinic and Ambulatory Blood Pressure Measurements and Mortality. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(5):28. doi: 10.1007/s11886-019-1114-z.
5. Лямина НП, Наливаева АВ, Сенчихин ВН, Липчанская ТП. Маскированная артериальная гипертензия у лиц молодого возраста: выявляемость, выраженность кардиоваскулярных факторов риска и прогноз с учетом гендерных различий. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(4):7–12. doi: 10.15829/1560-4071-2017-4-7-12. [Lyamina NP, Nalivaeva AV, Senchikhin VN, Lipchanskaya TP. [Masked hypertension in young persons: prevalence, significance of cardiovascular risk factors and prognosis by gender differences]. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(4):7–12. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2017-4-7-12.]
6. Anstey DE, Booth JN 3<sup>rd</sup>, Abdalla M, Spruill TM, Min YI, Muntner P, Shimbo D. Predicted Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk and Masked Hypertension Among Blacks in the Jackson Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(7):e003421. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003421.
7. Aronow WS. Masked hypertension. *Ann Transl Med*. 2017;5(23):456. doi: 10.21037/atm.2017.09.24.
8. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):7–122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122. [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7–122. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.]
9. Чернявина АИ, Суворцева МВ. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(1):43–50. doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-43-50. [Chernyavina AI, Surovtseva MV. [Impact of polymorphism of cardiovascular risk genes on arterial remodelling development depending on presence of systemic hypertension]. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(1):43–50. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-43-50.]
10. Kolovou V, Lagou E, Mihas C, Vasiliki G, Katsiki N, Kollia A, Triposkiadis F, Degiannis D, Mavrogeni S, Kolovou G. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy. *Open Cardiovasc Med J*. 2015;9:118–126. doi: 10.2174/1874192401509010118.
11. Hu PY, Wang YW, Pang XH, Wang HW. T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(2):3767–3774. doi: 10.4238/2015.April.22.5.
12. Li M, Zhang B, Li C, Liu JL, Wang LJ, Liu Y, Wang ZG, Wen SJ. G-protein beta 3 subunit polymorphisms and essential hypertension: a case-control association study in northern Han Chinese. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(2):127–134. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.02.004.
13. Semplicini A, Grandi T, Sandonà C, Cattelan A, Ceolotto G. G-Protein β3-Subunit Gene C825T Polymorphism and Cardiovascular Risk: An Updated Review. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015;22(3):225–232. doi: 10.1007/s40292-015-0093-4.
14. Li WX, Dai SX, Zheng JJ, Liu JQ, Huang JF. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) Jointly Elevate the Risk of Folate Deficiency. *Nutrients*. 2015;7(8):6670–6687. doi: 10.3390/nu7085303.
15. Wu H, Wang B, Ban Q, Chen L, Yan D, Yu Y, Song Y, Liu C, Cao J, Zhang J, Zhang Y, Zhang T, Zhang H, Guo H, Tang G, Zhang Y, Li J, Huo Y, Zang T, Qin X, Xu X. Association of total homocysteine with blood pressure in a general population of Chinese adults: a cross-sectional study in Jiangsu province, China. *BMJ Open*. 2018;8(6):e021103. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021103.
16. Luo Z, Lu Z, Muhammad I, Chen Y, Chen Q, Zhang J, Song Y. Associations of the MTHFR



rs1801133 polymorphism with coronary artery disease and lipid levels: a systematic review and updated meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):191. doi: 10.1186/s12944-018-0837-y.

17. Li WX, Lv WW, Dai SX, Pan ML, Huang JF. Joint associations of folate, homocysteine and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms with dyslipidemia in a Chinese hypertensive population: a cross-sectional study. *Lipids*

*Health Dis.* 2015;14:101. doi: 10.1186/s12944-015-0099-x.

18. Zhen J, Huang X, Van Halm-Lutterodt N, Dong S, Ma W, Xiao R, Yuan L. ApoE rs429358 and rs7412 Polymorphism and Gender Differences of Serum Lipid Profile and Cognition in Aging Chinese Population. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:248. doi: 10.3389/fnagi.2017.00248.

19. Wu S, Hsu LA, Teng MS, Lin JF, Chou HH, Lee MC, Wu YM, Su CW, Ko YL. Interactive ef-

fects of C-reactive protein levels on the association between APOE variants and triglyceride levels in a Taiwanese population. *Lipids Health Dis.* 2016;15:94. doi: 10.1186/s12944-016-0262-z.

20. Ruscica M, Busnelli M, Runfola E, Corsini A, Sirtori CR. Impact of PPAR-Alpha Polymorphisms – The Case of Metabolic Disorders and Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4378. doi: 10.3390/ijms20184378.

## The contribution of the *AGT*, *GNB3*, *MTHFR*, *MTRR*, *ApoE*, and *PPAR $\alpha$* polymorphisms to the development of masked arterial hypertension in patients with low and moderate cardiovascular risk

N.A. Koziolova<sup>1</sup> • A.I. Chernyavina<sup>1</sup>

**Aim:** To assess the probability of masked arterial hypertension (MAH) in patients with low and moderate cardiovascular risk depending on polymorphisms in selected genes.

**Materials and methods:** Ninety two (92) patients (mean age, 41.93 ± 8.92 years) with low and moderate cardiovascular risk without any documented cardiovascular disorders were assessed clinically and had 24-hour ECG monitoring performed, as well as genotyping on the following markers: *AGT* Thr174Met rs4762, *GNB3* C825T rs5443, *MTHFR* C677T rs1801133, *MTRR* Ile22Met rs1801394, *ApoE* Cys130Arg rs 429358, and *PPAR $\alpha$*  G/C rs4253778. Depending on the presence of MAH, the patients were divided into two groups: with newly diagnosed arterial hypertension corresponding to the MAH criteria (n=58, 63%) and with normal office-based and ambulatory blood pressure and normal blood pressure according to the results of 24-hour ECG monitoring (n=34, 37%).

**Results:** Two groups were not different by their age, cardiovascular risk factors, concomitant diseases and clinical characteristics. There were more men than women in the MAH group (p=0.028). In MAH patients, the most prevalent was Ile22Met rs1801394 A/G polymorphism of the *MTRR* gene (the odds ratio (OR) and relative risk (RR) for MAH were 4.23 [95% confidence interval (CI) 1.56–11.72] and 2.17 [1.25–4.12], respectively). The Cys130Arg

rs429358 T/C genotype polymorphism of the *ApoE* gene was also significant. The probability of MAH in the patients with *ApoE* T/C genotype was more than 3-fold higher: OR 3.67 [95% CI 1.34–10.28], RR 2.15 [95% CI 1.17–4.36]. The correlation analysis showed a moderate association between MAH and *MTRR* and *ApoE* gene polymorphisms (Q=0.62 and Q=0.57, respectively).

**Conclusion:** In patients with low and moderate cardiovascular risk, the probability of MAH depends not only from their gender, but also from their genetic background. The candidate genes for MAH in such patients are Ile22Met rs1801394 A/G polymorphism of the *MTRR* gene and Cys130Arg rs429358 T/C polymorphism of the *ApoE* gene.

**Key words:** gene polymorphism, masked arterial hypertension, low and moderate cardiovascular risk

**For citation:** Koziolova NA, Chernyavina AI. The contribution of the *AGT*, *GNB3*, *MTHFR*, *MTRR*, *ApoE*, and *PPAR $\alpha$*  polymorphisms to the development of masked arterial hypertension in patients with low and moderate cardiovascular risk. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(2):142–148. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-027

Received 10 February 2021; revised 26 April 2021; accepted 15 May 2021; published online 26 May 2021

**Natalya A. Koziolova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7003-5186>

**Anna I. Chernyavina** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0051-6694>

✉ 6 Podlesnaya ul., Perm, 614097, Russian Federation. Tel.: +7 (342) 222 71 13. E-mail: [anna\\_chernyavina@list.ru](mailto:anna_chernyavina@list.ru)

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors' contributions

Both authors have equally contributed to the manuscript, have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup> Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University; 26 Petropavlovskaya ul., Perm, 614990, Russian Federation



Оригинальная статья

# Кардиальные причины смерти в Москве и Московской области

Самородская И.В.<sup>1</sup> • Какорина Е.П.<sup>2</sup>

**Обоснование.** Болезни системы кровообращения играют ведущую роль среди показателей смертности населения, но не являются синонимом кардиальной патологии. Москва и Московская область составляют одну из крупнейших городских агломераций в мире.

**Цель** – анализ смертности от кардиальных причин в Москве и Московской области.

**Материал и методы.** За период 2019 г. рассчитаны стандартизованные коэффициенты смертности (КС) от 23 причин, указанных отдельной строкой в Краткой номенклатуре причин смерти Росстата.

**Результаты.** В 2019 г. КС от кардиальных причин составили в Москве 171,2 на 100 тыс. населения (27,6% от всех причин), в Московской области – 248,7 на 100 тыс. населения (26,9% от всех причин). Более 60% смертей и в Москве, и в Московской области приходилось на хронические формы ишемической болезни сердца, критерии которых определены нечетко

или отсутствуют. В Москве значительно ниже КС от инфаркта миокарда, но выше от кардиомиопатии неуточненной (код Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) I42.9). КС от группы причин, обусловленных хроническими заболеваниями, вероятно, не связанными с атеросклерозом, сопоставимы: 29,64 в Москве и 24,59 в Московской области. КС от гипертонической болезни (коды МКБ-10 I10–I13) составляют 8,7 и 5,6 на 100 тыс. населения соответственно.

**Заключение.** Несмотря на более высокую кардиальную смертность в целом по Московской области, КС от отдельных причин в Москве значительно выше. Вариабельность КС в большой степени обусловлена разными подходами к определению первоначальной причины смерти. МКБ-10 и Краткая номенклатура причин смерти Росстата представляются

не оптимальными источниками для понимания вклада кардиальных причин в структуру смертности. Корректное сопоставление показателей возможно при согласовании экспертных позиций специалистов Москвы и Московской области по критериям диагностики заболеваний, выбору первоначальной причины смерти и соответствующего этой причине кода.

**Ключевые слова:** смертность, кардиология, мегаполис

**Для цитирования:** Самородская ИВ, Какорина ЕП. Кардиальные причины смерти в Москве и Московской области. Альманах клинической медицины. 2021;49(2):149–156. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-022.

Поступила 08.03.2021; доработана 31.03.2021; принята к публикации 14.04.2021; опубликована онлайн 26.04.2021

Болезни системы кровообращения вносят основной вклад в показатели смертности населения в России и многих странах мира. Данный класс болезней, согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), входит в широкий спектр патологии, курируемой врачами разных специальностей. Часть патологии – мультидисциплинарная, у одного пациента могут регистрироваться несколько заболеваний из этого класса. Нельзя считать термин «болезни системы кровообращения», или «класс болезней системы кровообращения по МКБ-10», полным аналогом термина «сердечно-сосудистые заболевания» и относить эти заболевания к тому спектру патологии, которым обычно занимаются кардиологи. С одной стороны, ряд заболеваний, входящих в класс болезней системы кровообращения, кардиологи не курируют, а с другой – в данный класс болезней не входят врожденные пороки сердца, несмотря на то что

этой патологией занимаются именно кардиологи. Безусловно, врожденные пороки сердца не так распространены среди взрослых, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), однако за последние 20–30 лет продолжительность жизни пациентов с врожденными пороками значительно увеличилась, и такие больные обычно нуждаются в пожизненном наблюдении у кардиолога [1].

Москва и Московская область – одна из крупнейших городских агломераций в мире [2]. В этой связи целью данной статьи стал анализ смертности от кардиальных причин в Москве и Московской области за 2019 г.

## Материал и методы

В открытом доступе отсутствуют данные по умершим на основании всех 4-значных кодов МКБ-10. Росстат формирует и представляет по запросу данные на основании Краткой номенклатуры причин смерти Росстата (КНПСР), в соответствии с которой часть кодов МКБ-10 объединены в одну

строку. Из 35 строк КНПСР, относящихся к болезням системы кровообращения, 11 представлены 4-значными кодами, остальные – группами, включающими разные 3- и/или 4-значные коды. Мы использовали представленные по запросу данные Росстата о среднегодовой численности населения в субъектах Российской Федерации по одногодичным возрастным группам, полу и числу умерших в 2019 г. от 295 первоначальных причин смерти, включенных в КНПСР, по форме С51 «Смерти по полу и однолетним возрастным группам».

Для целей данного исследования сформированы подгруппы (пояснения в примечании к таблице). Для каждой причины и каждой из 4 групп причин определены стандартизованные коэффициенты смертности (СКС). Для расчета СКС использовали Европейский стандарт (European Standard Population, <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-manuals-and-guidelines/-/KS-RA-13-028>).

Расчеты выполняли с применением разработанной в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России программы для ЭВМ «Расчет и анализ показателей смертности и потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности в субъектах Российской Федерации» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ от 30.09.2016 № 201666114). Рассмотрения этическим комитетом не требовалось (исследование не клиническое, без участия пациентов).

## Результаты

В 2019 г. СКС от всех причин в Москве составили 623,8 на 100 тыс. населения, в Московской области на 48% выше – 924,1 на 100 тыс. населения; СКС от кардиальных причин (см. таблицу) в Москве – 171,2 на 100 тыс. населения (27,6% от всех причин), в Московской области – 248,7 на 100 тыс. населения (26,9% от всех причин). Данный показатель по Московской области оказался на 45% выше аналогичного показателя в Москве. Как видно на рисунке, более 60% смертей и в Москве, и в Московской области приходилось на хронические заболевания, связанные с атеросклерозом (более 90% из них – хронические формы ИБС). СКС в этой группе заболеваний в Московской области составил 168,2 на 100 тыс. населения, что на 52% выше, чем в Москве (110,6 на 100 тыс. населения).

В таблице представлены значения СКС по 4 группам кардиальных причин. Наибольшие показатели в группе 1 (хронические заболевания, ассоциированные с атеросклерозом) регистрировались в Московской области от причины «Атеросклеротическая болезнь сердца», превышая аналогичный показатель в Москве более чем

**Самородская Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9320-1503>  
✉ 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10–3, Российская Федерация.  
E-mail: samor2000@yandex.ru

**Какорина Екатерина Петровна** – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке и международным связям<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6033-5564>



Процентное соотношение стандартизованных коэффициентов смертности от 4 рассматриваемых групп причин в Москве и Московской области

в 4 раза. В то же время в Москве наибольшая величина СКС в данной группе и от кардиальных причин в целом фиксировалась по строке КНПСР «Прочие формы хронической ишемической болезни сердца», превышая аналогичный показатель в Московской области в 1,34 раза. При этом СКС от суммы двух указанных причин различался в Москве и Московской области не столь значительно: 105,3 на 100 тыс. населения в Москве и 161,2 на 100 тыс. населения в Московской области (различие в 1,5 раза, такое же, как в целом по данной группе). Показатели по трем другим причинам в этой группе (см. таблицу) в Москве и Московской области в отдельности имели выраженные различия, но суммарный СКС различался незначительно (5,36 и 6,92) и их доля от СКС в этой группе была небольшой (в Москве – 4,8%, в Московской области – 4,1%).

СКС и доля смертей, связанных с острыми состояниями, также оказались значительно выше в Московской области (50,3 на 100 тыс. населения; 20%), чем в Москве (22,3 на 100 тыс. населения; 13%). Как видно из таблицы, более высокие СКС в Московской области отмечались в отношении всех причин данной группы: инфаркта миокарда (острого и повторного) – почти в 2 раза, а от других форм острой ИБС и внезапной сердечной смерти – почти в 3 раза.

Вместе с тем в Московской области были ниже, чем в Москве, СКС от группы причин, обусловленных хроническими заболеваниями, вероятно, не связанными с атеросклерозом (29,6 и 24,6 на 100 тыс. населения соответственно). Доля этой группы причин в Москве составила 17,3%, тогда как в Московской области – 9,9%. Наиболее выраженное различие отмечалось по СКС от кардиомиопатии неуточненной – в Москве показатель был выше

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России; 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10–3, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Группы кардиальных причин смерти и стандартизованные коэффициенты смертности от кардиальных причин в Москве и Московской области, 2019 г.

Группы, № п/п	Описание	Наименование причины, которая учитывается отдельной строкой по КНПСП	Код по МКБ-10	Москва	Московская область	Москва/Московская область
1	Причины, связанные с хроническими заболеваниями, ассоциированными с атеросклерозом	Атеросклеротическая болезнь сердца	I25.1	23,65	100,18	0,24
		Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная	I25.0	2,03	0,41	5
		Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная	I25.9	0,17	1,16	0,15
		Прочие формы хронической ишемической болезни сердца	I25.2–I25.6, I25.8	81,6	61,06	1,34
		Атеросклероз	I70	3,15	5,35	0,59
2	Причины смерти, связанные с острыми заболеваниями/состояниями	Острый инфаркт миокарда, включая осложнения	I21	12,52	24,16	0,52
		Повторный инфаркт миокарда	I22	3,09	7,54	0,41
		Другие формы острой ишемической болезни сердца	I20, I24.1–I24.9	6,46	17,83	0,36
		Внезапная сердечная смерть, так описанная	I46.1	0,21	0,79	0,26
3	Причины, не связанные с атеросклерозом (кардиомиопатии, пороки сердца и сердечная недостаточность)	Острая ревматическая лихорадка	I00–I02	0,04	0	
		Хронические ревматические болезни сердца	I05–I09	1,41	0,92	1,53
		Легочное сердце и нарушения легочного кровообращения	I26–I28	0,46	0,72	0,64
		Алкогольная кардиомиопатия	I42.6	1,84	5,79	0,32
		Кардиомиопатия неуточненная	I42.9	13,58	0,59	23,14
		Дегенерация миокарда	I515	0,1	1,13	0,09
		Сердечная недостаточность неуточненная	I509	0,08	0,33	0,25
		Прочие болезни сердца	I30–I41, I42.0–I42.5, I42.7, I42.8, I43–I45, I46.09, I47–I49, I50.0, I50.1, I51.0–I51.4, I51.6–I51.9	9,92	14,2	0,7
		Врожденные аномалии развития сердца	Q20–Q24	1,63	0,74	2,21
Другие врожденные аномалии развития системы кровообращения	Q25–Q28	0,58	0,17	3,36		



4	Артериальная гипертензия	Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца	I11	5,53	3,41	1,62
		Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек	I12	0,19	0,41	0,46
		Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек	I13	2,79	1,41	1,98
		Другие формы гипертензии*	I10	0,16	0,37	0,43

КНПСР – Краткая номенклатура причин смерти Росстата, МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра

\* Согласно МКБ-10, код I10 относится к термину «Гипертоническая болезнь», однако по КНПСР данному коду соответствует термин «Другие формы гипертензии»

*Группа 1.* В данную группу помимо кодов, которые входят по МКБ-10 в группу хронических форм ишемической болезни сердца (I25), включен код, соответствующий атеросклерозу, так как с нашей точки зрения данный код, вероятно, в наибольшей степени соответствует причинам смерти, связанным с мультифокальным атеросклерозом, поражением не только коронарных артерий, но и артерий головного мозга, артерий нижних конечностей.

*Группа 2.* В данной группе объединены инфаркт миокарда, другие острые формы ишемической болезни сердца и внезапная сердечная смерть, исходя из следующего: 1) все вышеперечисленные причины смерти в данной группе связаны с острыми заболеваниями/состояниями; 2) в клинической классификации выделен инфаркт миокарда 1-го и 2-го типов, соответственно, не все случаи инфаркта миокарда 2-го типа обусловлены атеросклеротическим процессом в коронарных артериях.

*Группа 3.* В эту группу включены разнородные причины, так как на основании КНПСР невозможно четко отделить причины, связанные с кардиомиопатиями (в КНПСР часть кардиомиопатий выделены в отдельную строку, другие объединены с сердечной недостаточностью и прочими болезнями сердца), а также с пороками сердца (ревматические и атеросклеротические пороки не разделены, но, вероятно, атеросклероз не играл ведущую роль в причине смерти). Кроме того, в данную группу вошли врожденные пороки сердца, которые фактически являются кардиологическими заболеваниями, но по МКБ-10 входят в класс «Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения» (Q00–Q99).

*Группа 4.* Артериальная гипертензия выделена в отдельную группу, поскольку до сих пор не унифицированы критерии и подходы к определению первичной причины смерти при наличии у пациента данного состояния (см. раздел «Обсуждение»).

в 23 раза. В Москве смертность от данной причины сопоставима с таковой от инфаркта миокарда и значительно выше, чем от других острых форм ИБС и внезапной смерти. При этом в Московской области в 3 раза выше, чем в Москве, смертность от алкогольной кардиомиопатии и в 11 раз – от дегенерации миокарда, но оба показателя и их сумма не достигают показателей смертности от инфаркта миокарда.

Значимые различия фиксируются и по строке КНПСР «Прочие болезни сердца»: в Московской области показатели в 1,4 раза выше, чем в Москве (СКС в Москве сопоставим со СКС от повторного инфаркта миокарда и других острых форм ИБС). СКС от врожденных аномалий сердца в Москве в 2,2 раза выше, чем в Московской области, а от других врожденных аномалий развития системы кровообращения – в 3,3 раза выше.

Наименьшие показатели смертности (менее 0,5 на 100 тыс. населения) в данной группе отмечаются и в Москве, и в Московской области от сердечной недостаточности неуточненной и легочного сердца с нарушениями легочного кровообращения.

Вклад в СКС причин, связанных с артериальной гипертензией, в Москве (8,7 на 100 тыс. населения; 5,1%) в 2 раза выше, чем в Московской области (5,6 на 100 тыс. населения; 2,3%). Из данной группы СКС в Москве показатель был выше по

строкам «Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца» и «Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек», а в Московской области – по строке «Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек».

## Обсуждение

Показатели смертности населения от отдельных причин имеют существенные различия между регионами Российской Федерации [3]. На эти показатели влияют многие факторы, в том числе критерии установления диагноза и причины смерти. Согласно полученным нами результатам, в Московской области отмечаются более высокие показатели смертности от кардиальных причин по сравнению с Москвой, однако их доля в структуре смертности от всех причин одинакова. Вероятно, это свидетельствует о проблемах не только с оказанием именно кардиологической помощи, но и связанных с организацией медицинской помощи и социально-экономическими условиями жизни в Московской области. Для проверки данной гипотезы необходимы дополнительные исследования. Кроме того, по нашему мнению, сопоставление ряда показателей говорит о разных подходах к определению первоначальной причины смерти в Москве и области.



Особого внимания заслуживает обсуждение проблемы смертности от хронических форм ИБС, учитывая, что и в Москве, и в Московской области значительная доля смертей обусловлена хроническими, а не острыми формами ИБС. В мире до сих пор не достигнуто единого мнения в отношении дефиниций отдельных понятий, терминов, а также критериев диагностики хронических форм ИБС между различными профессиональными медицинскими сообществами и научными школами. В соответствии с позицией Всемирной организации здравоохранения и Международного общества кардиологов от 1979 г. [4] ИБС определяется как повреждение миокарда, обусловленное дисбалансом между коронарным кровотоком и потребностями миокарда, которое может быть вызвано функциональными изменениями или органическим поражением коронарных артерий. Авторами этого подхода термин «атеросклероз коронарных артерий» не упоминается и его наличие не приравнивается к понятию ИБС, соответственно, отсутствие или незначимое атеросклеротическое поражение не исключает ИБС. В рекомендациях Российского общества патологоанатомов ИБС/коронарная болезнь сердца понимается как групповое (родовое) понятие, включающее патологические процессы (нозологические формы), возникающие вследствие острой или хронической ишемии миокарда, обусловленной спазмом, сужением или обструкцией коронарных артерий при атеросклерозе [5]. Ишемия может наблюдаться как при наличии, так и в отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий. В отечественных клинических рекомендациях по лечению стабильной ИБС от 2020 г. есть классификация ИБС, но нет определения самого понятия [6]. В зарубежных источниках часто используется термин «коронарная болезнь сердца», а в 2019 г. Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) предложило использовать термин [7] «хронические коронарные синдромы» вместо используемого ранее – «стабильное течение болезни коронарных артерий». Однако в МКБ-10 и проекте МКБ-11 понятие «хронические коронарные синдромы» отсутствует. Нечеткость описанных в рекомендациях ESC критериев диагностики и замена термина, вероятно, повлекут за собой дальнейшие проблемы с оценкой заболеваемости ИБС по причине установления диагноза всем обратившимся за медицинской помощью при наличии факторов риска развития сердечно-сосудистых событий [8]. В 2020 г. вышел второй консенсусный документ [9], согласно которому вводится понятие «ишемия, связанная с необструктивным поражением коронарных артерий». Но в обоих

консенсусных документах нет четкого определения ИБС, сам термин заменен на понятия «хронические коронарные синдромы» и «ишемия, связанная с необструктивным поражением коронарных артерий» с выделением клинических особенностей течения, которые не являются диагностическими критериями и позволяют только предположить поражение коронарных артерий и/или микроциркуляторного русла (обязательное выполнение диагностических исследований, подтверждающих ИБС, согласно консенсусным документам не требуется). Таким образом, отсутствие единых критериев установления ИБС и определения первоначальной причины смерти от перечисленных в МКБ-10 хронических форм данного состояния, с нашей точки зрения, приводит к парадоксальным различиям в величинах СКС.

Отсутствием четких критериев диагностики и определения первоначальной причины смерти, вероятно, можно объяснить и различия в СКС от таких причин, как кардиомиопатии, дегенерация миокарда и другие острые формы ИБС. В Москве СКС от этих причин превышает СКС от острого и повторного инфаркта миокарда – 22 против 15,6 на 100 тыс. населения соответственно. В Московской области данный показатель несколько ниже: от инфаркта миокарда – 31,7, от перечисленных причин – 25,7 на 100 тыс. населения. В этом случае так же нет согласованных клинических и патологоанатомических документов о критериях установления первоначальной причины смерти от неопределенной или алкогольной кардиомиопатии (диагноз дилатационной кардиомиопатии по сути является диагнозом исключения), дегенерации миокарда или других острых форм ИБС. Такая нечеткость критериев дает возможность для манипуляции с диагнозами и определением первоначальной причины смерти в интересах достижения целевых показателей снижения смертности населения от отдельных причин.

Необходимо обратить внимание еще на одну проблему, препятствующую корректному анализу показателей смертности, сопоставлению показателей и использованию данных для принятия управленческих решений, направленных на снижение смертности. Так, на сайте Всемирной организации здравоохранения [10] постоянно обновляется информация о ведущих причинах смерти в разных странах, но их сопоставление и анализ затруднены тем, что в качестве причин указаны как отдельные заболевания (сахарный диабет), так и группы болезней («болезнь Альцгеймера и другие деменции», «инфекции нижних дыхательных путей» и др.). Точно так же в КНПСР есть строки,

указывающие на отдельные заболевания (и даже особенности отдельных заболеваний, как, например, «острый инфаркт миокарда» и «повторный инфаркт миокарда»). В то же время в ряде случаев в одну строку входит большой перечень разнородных по этиологии, методам профилактики и лечения заболеваний. Например, строка «Прочие болезни сердца» включает приобретенные пороки сердца, миокардиты, кардиомиопатии, эндокардиты, перикардиты, часть кодов сердечной недостаточности (в КНПСР выделен в отдельную строку код I50.9 «Сердечная недостаточность неуточненная», тогда как другие коды сердечной недостаточности (I50.0–I50.1) включены в строку «Прочие болезни сердца»). В связи с тем что каждое из этих заболеваний/состояний не выделено в отдельную строку, нет смысла анализировать «прочие болезни сердца» независимо от причин смерти, указанных в КНПСР отдельной строкой, а именно определенных форм кардиомиопатии, ревматических и врожденных пороков сердца. Именно поэтому мы объединили их в одну группу под условным названием «Хронические неатеросклеротические причины». Полученные нами данные свидетельствуют, что доля этих причин не меньше, чем доля смертей от инфаркта миокарда. Кажется очевидной необходимость в более детальном изучении данных факторов на основании первичной медицинской документации и медицинских свидетельств о смерти, а также, возможно, в последующем изменении подходов к учету этих причин смерти Росстатом (в КНПСР) и коррекции региональных программ по снижению смертности.

Следует уделить внимание и обсуждению смертности от причин, ассоциированных с артериальной гипертензией («Гипертоническая болезнь и другие формы гипертензии» в МКБ-10). Распространенность артериальной гипертензии высока, и она считается общепризнанным фактором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12]. По данным Н. Dai и соавт., в 2017 г. в мире СКС от гипертонической болезни с поражением сердца составлял 12,3 на 100 тыс. населения со снижением на 19,3% по сравнению с 1990 г. [13]. По данным Всемирной организации здравоохранения [10], в 2019 г. артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь) с поражением сердца стала 7-й лидирующей причиной смерти в странах с уровнем дохода выше среднего и 9-й в странах с высоким уровнем доходов на душу населения (в 2000 г. – 18-я ведущая причина смерти в этих странах). Однако на сайте организации не приводятся пояснений, какая методика применялась для определения лидирующих причин смерти.

Примечательно, что в статистике Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) [14] код МКБ-10 указан не просто как гипертоническая болезнь с поражением сердца, а как гипертоническая болезнь с застойной сердечной недостаточностью. В КНПСР такого уточнения нет. Следовательно, можно предполагать: показатели смертности от причин, ассоциированных с артериальной гипертензией, в значительной степени зависят от особенностей кодирования и определения первоначальной причины смерти, что делает проблематичным сопоставление показателей. Так, еще в 2001 г. Т.Н. Lu [15], анализируя смертность от артериальной гипертензии в Тайване, отмечал явную диспропорцию между распространенностью и уровнем смертности от этого заболевания и указывал на различия в процедурах сбора информации о причинах смерти в зависимости от страны, различия в интерпретации причинно-следственных связей болезней, нечеткость и парадоксальность правил выбора первоначальной причины смерти по МКБ. В рекомендациях Департамента здравоохранения г. Москвы по выбору и кодированию причин смерти по МКБ-10 отмечается, что дифференциальный диагноз в патологоанатомической практике между хроническими формами ИБС и гипертонической болезнью с преимущественным поражением сердца представляет большую трудность [16]. Таким образом, вероятно, даже проведение патологоанатомических исследований в отсутствие четко прописанных согласованных на международном уровне критериев не улучшает ситуацию с определением первоначальной причины смерти. По данным исследования, выполненного в Бразилии среди 356 умерших старше 50 лет от естественных причин, артериальная гипертензия была второй ведущей первоначальной причиной смерти (25,6%) после атеросклероза (37,8%), но в статье нет критериев установления первоначальной причины смерти от артериальной гипертензии – практически у всех пациентов с этим состоянием наблюдалась коморбидная патология, и не совсем ясно, почему именно артериальная гипертензия была установлена как первоначальная причина смерти [17]. L. Rethy и соавт. отмечают, что в США, в отсутствие других данных, анализ смертности от артериальной гипертензии проводится на основании выбора кодов первоначальной причиной смерти по МКБ. И такой анализ сопряжен с проблемами понимания роли артериальной гипертензии в структуре смертности, поскольку причина смерти может быть классифицирована неправильно [12].



## Заключение

Несмотря на то что СКС от кардиальных причин в Московской области более высокие, чем в Москве, доля этих причин от всех причин смерти в обоих случаях одинакова, при этом СКС от отдельных кардиальных причин в Москве значительно выше, чем в области. Учитывая, что до сих пор нет ясности в отношении критериев установления отдельных причин смерти, вариабельность СКС, вероятно, обусловлена различиями не столько в уровне смертности от отдельных причин,

сколько в подходах к определению первоначальной причины смерти. МКБ-10 и КНПСП представляются не оптимальными источниками для понимания вклада кардиальных причин в структуру смертности. Для корректного сопоставления показателей нужна согласованность экспертных позиций специалистов Москвы и Московской области, так же как и других регионов, по критериям диагностики заболеваний, выбору первоначальной причины смерти и соответствующего этой причине кода. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

Оба автора внесли равный вклад в написание статьи. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

- Ruperti-Pepilado FJ, Thomet C, Schwerzmann M. ESC-Leitlinie 2020 zur Behandlung von Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler (ACHD) [2020 ESC guidelines on treatment of adult congenital heart disease (ACHD)]. *Herz*. 2021;46(1):14–27. German. doi: 10.1007/s00059-020-05003-0.
- Demografia World Urban Areas (Built Up Urban Areas or World Agglomerations) [Internet]. 16<sup>th</sup> ann. ed. 2020 Jun. Available from: <http://www.demographia.com/db-worldua.pdf>.
- Драпкина ОМ, Самородская ИВ, Какорина ЕП. Вариабельность региональных показателей смертности. Профилактическая медицина. 2019;22(6-2):28–33. doi: 10.17116/profmed20192206228. [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Kakorina EP. [Variability in regional mortality rates]. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(6-2):28–33. Russian. doi: 10.17116/profmed20192206228.]
- Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation*. 1979;59(3):607–609. doi: 10.1161/01.cir.59.3.607.
- Франк ГА, Зайратьянц ОВ, Шпектор АВ, Кактурский ЛВ, Мишнеv ОД, Рыбакова МГ, Черняев АЛ, Орехов ОО, Лосев АВ. Формулировка патологоанатомического диагноза при ишемической болезни сердца (класс IX «Болезни системы кровообращения» МКБ-10): Клинические рекомендации [Интернет]. М.; 2015. Доступно на: [https://www.volgmed.ru/uploads/files/2015-11/49580-klinicheskie\\_rekomendacii\\_po\\_formulirovke\\_patologoanatomicheskogo\\_diagnoza\\_pri\\_ibs.pdf](https://www.volgmed.ru/uploads/files/2015-11/49580-klinicheskie_rekomendacii_po_formulirovke_patologoanatomicheskogo_diagnoza_pri_ibs.pdf). [Frank GA, Zayrat'yants OV, Shpektor AV, Kakturskiy LV, Mishnev OD, Rybakova MG, Chernyayev AL, Orekhov OO, Losev AV. [Formulation of a pathoanatomical diagnosis in ischemic heart disease (ICD10, class IX Diseases of the circulatory system): clinical guidelines] [Internet]. Moscow; 2015. Russian.]
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Стабильная ишемическая болезнь сердца: Клинические рекомендации [Интернет]. 2020. Доступно на: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_IBS.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf). [Ministry of Health of the Russian Federation. [The stable ischemic heart disease: clinical guidelines] [Internet]. 2020. Russian. Available from: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_IBS.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf).
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsson T, Escaned J, Gersh BJ, Svitol P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(44):4242.
- Драпкина ОМ, Самородская ИВ, Ларина ВН. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов – вопрос приемлемости для первичного звена здравоохранения в Российской Федерации. *Кардиология*. 2020;60(4):130–136. doi: 10.18087/cardio.2020.4.n1000. [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Larina VN. [Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes in Primary Health Care – the Issue of Acceptability for the Russian Federation]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2020;60(4):130–136. Russian. doi: 10.18087/cardio.2020.4.n1000.]
- Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, Prescott E, Karam N, Appelman Y, Fraccaro C, Louise Buchanan G, Manzo-Silberman S, Al-Lamee R, Regar E, Lansky A, Abbott JD, Badimon L, Duncker DJ, Mehran R, Capodanno D, Baumbach A. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020;41(37):3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.
- World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. 2020 Dec 9. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- Имаева АЭ, Баланова ЮА, Капустина АВ, Шальнова СА, Школьников ВМ. Влияние артериального давления на смертность мужчин и женщин среднего и пожилого возраста: когортное исследование. *Экология человека*. 2020;(9):49–56. doi: 10.33396/1728-0869-2020-9-49-56. [Imaeva AE, Balanova YA, Kapustina AV, Shalnova SA, Shkolnikov VM. [Associations between blood pressure and mortality among middle-aged and elderly men and women: a cohort study].



- Journal Human Ecology. 2020;(9):49–56. Russian. doi: 10.33396/1728-0869-2020-9-49-56.]
12. Rethy L, Shah NS, Paparello JJ, Lloyd-Jones DM, Khan SS. Trends in Hypertension-Related Cardiovascular Mortality in the United States, 2000 to 2018. *Hypertension*. 2020;76(3):e23–e25. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.120.15153.
13. Dai H, Bragazzi NL, Younis A, Zhong W, Liu X, Wu J, Grossman E. Worldwide Trends in Prevalence, Mortality, and Disability-Adjusted Life Years for Hypertensive Heart Disease From 1990 to 2017. *Hypertension*. 2021;77(4):1223–1233. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.120.16483.
14. Centers for Disease Control and Prevention. About Underlying Cause of Death, 1999–2019 [Internet]. Available from: <https://wonder.cdc.gov/controller/datarequest/D76;jsessionid=5EC2D14EB30D4617FA1047CAA0BB>.
15. Lu TH. Why hypertension is not the first leading cause of death? – The problems related to the selection rules for underlying cause of death. *Taiwan Journal of Public Health*. 2001;20(1):5–14.
16. Зайратьянц ОВ, Васильева ЕЮ, Михалева ЛМ, Оленев АС, Черкасов СН, Черняев АЛ, Шамалов НА, Шпектор АВ. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти. Класс IX. Болезни системы кровообращения. Часть 1. Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением. Методические рекомендации № 49. М.: ДЗ г. Москвы; 2019. 44 с. [Zayrat'yants OV, Vasil'eva EYu, Mikhaleva LM, Olenev AS, Cherkasov SN, Chernyaev AL, Shamalov NA, Shpektor AV. [The rules for formulation of a pathoanatomical diagnosis, the choice and ICD10 coding of death causes. Class IX. Diseases of the circulatory system. Part 1. Hypertensive diseases. Guidelines No. 49]. Moscow: Moscow Healthcare Department; 2019. 44 p. Russian.]
17. Coelho JC, Ferretti-Rebustini REL, Suemoto CK, Leite REP, Jacob-Filho W, Pierin AMG. Hypertension is the underlying cause of death assessed at the autopsy of individuals. *Rev Esc Enferm USP*. 2019;53:e03457. English, Portuguese. doi: 10.1590/S1980-220X2018006103457.

## Cardiac causes of death in Moscow and Moscow Region

I.V. Samorodskaya<sup>1</sup> • E.P. Kakorina<sup>2</sup>

**Rationale:** Cardiovascular disorders play a leading role in populational mortality, but they are not synonymous to cardiac pathology. The city of Moscow and the Moscow Region are one of the biggest urban agglomeration worldwide.

**Aim:** Analysis of cardiac-related mortality in Moscow and the Moscow Region.

**Materials and methods:** We calculated standardized mortality coefficients (SMC) for 23 death causes given as separate lines in the Short List of Death Causes by the Russian Agency of Statistics (Rosstat) in 2019.

**Results:** In 2019, SMC for cardiac causes was 171.2 per 100 000 of the population in Moscow (27.6% of all causes) and 248.7 per 100 000 of the population in the Moscow Region (26.9% of all causes). More than 60% of deaths both in Moscow and in the Moscow Region were caused by chronic variants of ischemic heart diseases, whose criteria are not well-defined or are absent. In Moscow, SMC for myocardial infarction is significantly lower, whereas that for unspecified cardiomyopathy (the code by International Classification of Diseases and Health-related Conditions, version 10 (ICD10) I42.9) is higher. SMC from the groups of death causes related to chronic illness possibly unrelated to atherosclerosis, are comparable: 29.64 in Moscow

and 24.59 in the Moscow Region. SMC from arterial hypertension (ICD10 I10-13) are 8.7 and 5.6 per 100 000 of the population, respectively.

**Conclusion:** Despite higher total cardiac mortality in the Moscow Region, SMCs for individual death causes in Moscow are significantly higher. SMC variability is mostly related to different algorithms for determination of primary death cause. ICD10 and the Rosstat the Short List of Death Causes seem to be suboptimal sources to understand the contribution of cardiac causes into the mortality structure. Any correct comparison would become possible after a consensus of expert positions by specialists in Moscow and Moscow Region on the criteria of diagnosis, choice of primary death cause and corresponding disease code.

**Key words:** mortality, cardiology, megalopolis

**For citation:** Samorodskaya IV, Kakorina EP. Cardiac causes of death in Moscow and Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(2):149–156. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-022.

Received 8 March 2021; revised 31 March 2021; accepted 14 April 2021; published online 26 April 2021

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors' contributions

Both authors have equally contributed to the manuscript. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

**Irina V. Samorodskaya** – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9320-1503>

✉ 10–3 Petroverigskiy per., Moscow, 101990, Russian Federation. E-mail: samor2000@yandex.ru

**Ekaterina P. Kakorina** – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6033-5564>

<sup>1</sup> National Medical and Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10–3 Petroverigskiy per., Moscow, 101990, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Оригинальная статья

# Ортостатическая гипотония при артериальной гипертензии у пациентов 60 лет и старше: взаимосвязь с артериальной жесткостью и синдромом старческой астении

Лузина А.В.<sup>1</sup> • Рунихина Н.К.<sup>1</sup> • Ткачева О.Н.<sup>1</sup> • Лысенков С.Н.<sup>1,2</sup> • Котовская Ю.В.<sup>1</sup> • Ерусланова К.А.<sup>1</sup>

**Лузина Александра Вячеславовна** – мл. науч. сотр. лаборатории сердечно-сосудистого старения, врач-кардиолог<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1695-9107>

✉ 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, 16, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (968) 553 58 22.  
E-mail: alexlav@mail.ru

**Рунихина Надежда Константиновна** – д-р мед. наук, профессор кафедры болезней старения, заместитель директора по гериатрической работе<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-0454>. E-mail: nkrunihina@rgnkc.ru

**Ткачева Ольга Николаевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры болезней старения, директор<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru

**Лысенков Сергей Николаевич** – мл. науч. сотр. лаборатории заболеваний костно-мышечной системы<sup>1</sup>; ст. науч. сотр. биологического факультета<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5791-7712>. E-mail: s\_lysenkov@mail.ru

**Котовская Юлия Викторовна** – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>. E-mail: kotovskaya\_yv@rgnkc.ru

**Ерусланова Ксения Алексеевна** – мл. науч. сотр. лаборатории сердечно-сосудистого старения<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0048-268X>. E-mail: eruslanova\_ka@rgnkc.ru

**Цель** – изучить взаимосвязи между ортостатической гипотонией (ОГ) и артериальной жесткостью, измеренной с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ), в группе пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертензией (АГ) и сопутствующим синдромом старческой астении (ССА).

**Материал и методы.** В исследование включены 160 пациентов в возрасте от 60 до 101 года с верифицированной АГ I–II стадии без тяжелых сопутствующих соматических заболеваний. Оценивали фактический прием ранее назначенных лекарственных препаратов. Для предварительного отбора пациентов применяли краткий опросник «Возраст не помеха». Пациенты были разделены на три группы в соответствии с действующим алгоритмом диагностики ССА: 1-ю группу составили пациенты с ССА, 2-ю – с преаестенией, 3-ю – пациенты без ССА. Оценка артериальной жесткости проводилась методом объемной сфигмографии (прибор VaSera VS-1500, Fukuda Denshi, Япония) с определением показателя СЛСИ. Ортостатическая проба считалась положительной в случае снижения артериального давления на 20/10 мм рт. ст. и более при переходе в вертикальное положение.

**Результаты.** Средний возраст включенных в исследование пациентов составил  $77,2 \pm 8,1$  года ( $n=160$ ): в группе пациентов без ССА  $72,4 \pm 6,9$  года ( $n=50$ ), с преаестенией  $76,6 \pm 8,1$  года ( $n=50$ ), у пациентов с ССА  $81,7 \pm 6,6$  года ( $n=60$ ). ОГ присутствовала у 53 (33%) пациентов в целом по группе. Выявлена краевая значимость различий между

группами пациентов с преаестенией и без ССА: показатели составили 44 и 20% соответственно,  $p=0,053$ . Уровень СЛСИ был выше у пациентов с ССА по сравнению с пациентами без данного синдрома ( $p=0,0005$ ). ОГ также оказалась фактором, повышающим СЛСИ независимо от возраста и ССА ( $p=0,0067$ ). Влияние ОГ на СЛСИ в группе пациентов с ССА выявлено лишь при однофакторном анализе, при проведении же дополнительного анализа этого влияния обнаружено не было.

**Заключение.** ОГ отмечается у 33% пациентов 60 лет и старше с АГ. Артериальная жесткость возрастает с нарастанием ССА, а также при сопутствующей ОГ в группе пациентов 60 лет и старше. Прогрессирование артериальной жесткости в группе пациентов пожилого и старческого возраста протекает неоднородно и зависит от наличия сопутствующего ССА.

**Ключевые слова:** синдром старческой астении, артериальная жесткость, ортостатическая гипотония, пожилые пациенты

**Для цитирования:** Лузина АВ, Рунихина НК, Ткачева ОН, Лысенков СН, Котовская ЮВ, Ерусланова КА. Ортостатическая гипотония при артериальной гипертензии у пациентов 60 лет и старше: взаимосвязь с артериальной жесткостью и синдромом старческой астении. Альманах клинической медицины. 2021;49(2):157–164. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-017.

Поступила 30.11.2020; доработана 26.01.2021; принята к публикации 31.01.2021; опубликована онлайн 16.04.2021

<sup>1</sup> Российский геронтологический научно-клинический центр – обособленное структурное подразделение ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, 16, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Российская Федерация

**А**ртериальная гипертензия (АГ) и возраст выступают факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как мозговой инсульт и ишемическая болезнь сердца, и ускоряют развитие атеросклероза. Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти в мире [1]. Прогнозирование их возникновения в будущем у практически здоровых бессимптомных субъектов представляет собой серьезную медицинскую проблему.

Для определения неблагоприятных исходов у людей пожилого и старческого возраста в 2000-х гг. было предложено оценивать синдром старческой астении (ССА) [2]. В России разработан и валидирован опросник для выявления признаков, указывающих на возможное наличие ССА. Рекомендуется проводить скрининг ССА с использованием опросника «Возраст не помеха» у пациентов 60 лет и старше с целью выявления гериатрических синдромов и определения тактики ведения. Для детальной оценки гериатрического статуса в рамках выполнения комплексной гериатрической оценки необходимо рассмотреть несколько доменов: физическое здоровье, функциональный статус, психическое здоровье и социально-экономический статус [3].

Функциональное снижение, связанное с ССА, начинается за несколько лет до потери автономности и представляет собой постепенный непрерывный процесс [4]. После верификации ССА с большей вероятностью прогрессируют и другие гериатрические синдромы, включая падения, недержание мочи, снижение физического функционирования, когнитивные нарушения и делирий [5].

Ортостатическая гипотония (ОГ) – часто встречаемый среди пожилых пациентов синдром, связанный с уменьшением физического функционирования. При старении сосудистой стенки снижается эластичность артерий и чувствительность каротидных барорецепторов к изменениям артериального давления (АД). Возникают нарушения механизмов регуляции АД, что приводит к возникновению ортостатических реакций [6]. ОГ характеризуется снижением систолического АД на 20 мм рт. ст. и более и/или диастолического АД на 10 мм рт. ст. и более, возникающим в течение 3 минут после перехода в вертикальное положение из положения лежа [7]. ОГ развивается при нарушении регуляции гемодинамики АД в положении стоя. В случае изменения положения тела необходимы быстрые реакции в сердечно-сосудистой системе для поддержания мозгового кровотока при вертикализации. Эти реакции включают изменения диаметра артериальных и венозных

сосудов, сердечный выброс и работу скелетных мышц нижней части тела [8]. Физиологические изменения, происходящие с возрастом, приводят к уменьшению внутрисосудистого и ударного объема, снижая сосудосуживающий ответ после вставания, тем самым способствуя развитию ОГ. У пациентов пожилого возраста также чаще встречается полипрагазмия [9], увеличивающая риск возникновения неблагоприятных лекарственных явлений. Эффекты от лекарственной терапии в группе пациентов пожилого возраста недостаточно изучены, так же как не вполне понятны межлекарственные взаимодействия. Для уменьшения риска нежелательных лекарственных явлений необходимо мониторинг функционального состояния, раннее выявление симптомов и своевременная их коррекция.

Измерение артериальной жесткости позволяет прогнозировать будущие сердечно-сосудистые события независимо от возраста или других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Однако данные о жесткости артерий в группе пациентов с ССА ограничены. Измерение артериальной жесткости с применением сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) наиболее актуально у людей с повышенной вариабельностью АД или на фоне приема антигипертензивных препаратов [10].

Доля пациентов пожилого возраста растет, и их роль в обществе становится все более значимой, в связи с чем понимание механизмов, влияющих на физическое функционирование, важно для предотвращения перехода пациентов из группы «крепких» в более ослабленную, приводящую к зависимости от посторонней помощи. В клинической практике ведение пожилых пациентов с ССА представляется сложной задачей из-за нехватки доказательной базы данных для этой группы.

Цель работы – изучить взаимосвязь между ОГ и артериальной жесткостью, измеренной с помощью СЛСИ, в группе пациентов 60 лет и старше с АГ и сопутствующим ССА.

## Материал и методы

Обследованы 160 амбулаторных самостоятельно проживающих пациентов от 60 до 101 года с верифицированной АГ I–II стадии и ранее подобранной антигипертензивной терапией. Наличие АГ регистрировали при двух обстоятельствах: а) участники исследования предоставляли медицинскую документацию с подтвержденным диагнозом или предыдущим лечением АГ либо б) уровни систолического и диастолического АД составляли  $\geq 140$  или  $\geq 90$  мм рт. ст. соответственно.



Для предварительного отбора применяли краткий опросник «Возраст не помеха» с целью выявления изменений, указывающих на вероятные гериатрические синдромы. Скрининг состоял из 7 вопросов, касающихся следующих факторов: уменьшение массы тела; ограничения в жизни из-за снижения зрения/слуха; травмы, связанные с падениями; изменения настроения; проблемы с памятью; недержание мочи; трудности при перемещении. В соответствии с действующим алгоритмом диагностики ССА пациенты были разделены на три группы – с сопутствующим ССА, с преаестенией и без ССА [11].

В исследование не включались пациенты с наличием в анамнезе инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, стенозов и окклюзий артерий нижних конечностей, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоартериита, болезни Рейно, ангиитов, а также с наличием постоянной формы фибрилляции предсердий, острых заболеваний или обострения хронических на момент проведения исследования, тяжелых сенсорных (глухота и слепота), функциональных и когнитивных нарушений, препятствующих проведению комплексной гериатрической оценки.

Для измерения АД использовали автоматический тонометр Omron M2 Basic (HEM-7121-RU). Для определения ОГ был проведен модифицированный тест Шеллонга (англ. active standing test) [12]. Он выполнялся в два этапа:

- 1) измерение АД в положении лежа после 3–5-минутного отдыха;
- 2) измерение АД в положении стоя через 2–3 минуты.

ОГ диагностировали в случае снижения АД на 20/10 мм рт. ст. и более при переходе в вертикальное положение [7].

Оценку артериальной жесткости с использованием СЛСИ проводили методом объемной сфигмографии на приборе VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония). СЛСИ регистрировали путем измерения АД при помощи манжет, наложенных на плечи и лодыжки, с одновременной фиксацией электрокардиограммы и фонокардиограммы.

*Этическая экспертиза.* Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом РГНКЦ – ОСП ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 25 заседания локального этического комитета от 17.06.2019). Информированное согласие на проведение осмотра было подписано всеми участниками до включения в исследование.

*Статистический анализ.* Результаты представлены в виде средних величин ( $\pm$  стандартное

отклонение) для количественных признаков или как частоты и проценты для бинарных. Количественные величины сопоставлены между группами с помощью дисперсионного анализа или непараметрических критериев при несоблюдении предположений дисперсионного анализа, бинарные признаки – с помощью точного критерия Фишера. При обнаружении значимых межгрупповых различий использовали множественные сравнения, чтобы определить, какие именно группы различались: критерий Тьюки для количественных переменных и точный критерий Фишера с поправкой Хольма для бинарных. Связь между бинарными переменными оценивали с помощью коэффициента  $\phi$ . Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ , значения  $0,05 < p < 0,1$  рассматривались как краевая значимость. Статистический анализ выполняли в программах Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и R-3.6.2 (R Foundation, Австрия).

## Результаты

Из 160 пациентов женщин было 139 (87%), средний возраст составил  $77,2 \pm 8,1$  года.

В соответствии с действующим алгоритмом диагностики ССА пациенты были разделены на три группы: пациенты с ССА ( $n=60$ ), с преаестенией ( $n=50$ ) и без ССА ( $n=50$ ). Пациенты из этих групп различались по возрасту ( $p < 0,001$ ), при этом пациенты с ССА были значимо старше, а без ССА – значимо моложе остальных ( $81,7 \pm 6,6$  года vs  $76,6 \pm 8,14$  года vs  $72,4 \pm 6,9$  года;  $p_1 \leq 0,001$ ,  $p_2 = 0,001$ ,  $p_3 = 0,01$ , здесь и далее  $p_1$  показывает значимость при множественных сравнениях различий групп пациентов с ССА и без ССА,  $p_2$  – с ССА и преаестенией,  $p_3$  – без ССА и с преаестенией).

ОГ присутствовала у 53 (33%) пациентов в целом по группе. Множественные сравнения выявили краевую значимость различий между группами пациентов с преаестенией и без ССА: 35% vs 44% vs 20%;  $p_1 = 0,185$ ,  $p_2 = 0,433$ ,  $p_3 = 0,053$ .

Статистически значимых различий по общему числу принимаемых лекарственных препаратов внутри каждой группы и между пациентами с ОГ и без ОГ выявлено не было (табл. 1). Среднее количество данных препаратов у пациентов с ОГ и без ОГ было одинаковым и составило  $3,6 \pm 2,2$  ( $n = 53$ ) и  $3,6 \pm 2,1$  ( $n = 107$ ) соответственно.

Антигипертензивную терапию получали все участники исследования. Применялись основные классы антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция,  $\beta$ -адреноблокаторы и диуретики. Мы проанализировали связь

**Таблица 1.** Количество лекарственных препаратов, применяемых пациентами в группах наблюдения

Группа пациентов	Все пациенты группы	Пациенты без ОГ		Пациенты с ОГ		Значение $p^*$
	число ЛП	число ЛП	n	число ЛП	n	
Пациенты с ССА (n=60)	3,8±2,2	4,0±2,2	39	3,4±2,2	21	0,38
Пациенты с преаестенией (n=50)	3,2±2,1	3,4±1,7	28	4,2±2,0	22	0,20
Пациенты без ССА (n=50)	3,6±2,1	3,6±2,1	40	2,5±2,2	10	0,29
Общая группа	3,6±2,1	3,6±2,1	107	3,6±2,2	53	0,95

ЛП – лекарственные препараты, ОГ – ортостатическая гипотония, ССА – синдром старческой астении

\* Статистическая значимость различий при сравнении между группами пациентов без ОГ и с ОГ

**Таблица 2.** Показатель артериальной жесткости в группах наблюдения

Группа	Все пациенты группы	Пациенты с ОГ	Пациенты без ОГ	Значение $p^*$	Значение $p_1$	Значение $p_2$	Значение $p_3$
Пациенты с ССА	10,3±1,6 (n=60)	11,0±1,2 (n=21)	10,0±1,6 (n=39)	0,003	0,0005	0,0066	0,2750
Пациенты с преаестенией	9,8±1,3 (n=50)	10,0±1,2 (n=22)	9,3±2,1 (n=28)	0,52			
Пациенты без ССА	9,3±1,0 (n=50)	9,7±0,8 (n=10)	9,3±1,0 (n=40)	0,23			

ОГ – ортостатическая гипотония, ССА – синдром старческой астении

 $p^*$  – статистическая значимость различий при сравнении между группами пациентов без ОГ и с ОГ (критерий Стьюдента с независимой оценкой дисперсий),  $p_1$  – статистическая значимость различий при сравнении групп пациентов с ССА и без ССА,  $p_2$  – статистическая значимость различий при сравнении групп пациентов с ССА и преаестенией,  $p_3$  – статистическая значимость различий при сравнении групп пациентов без ССА и с преаестенией (критерий Тьюки)**Таблица 3.** Результаты дисперсионного анализа влияния ортостатической гипотонии и синдрома старческой астении на показатель артериальной жесткости

Группа	Фактор	F-критерий Фишера	Значение $p$	Значение $p_1$	Значение $p_2$	Значение $p_3$
Вся выборка (n=160)	Группа пациентов	7,543	0,0007	0,0003	0,0572	0,2565
	ОГ	7,669	0,0063			
	Группа пациентов×ОГ	1,154	0,3180			
Женщины (n=139)	Группа пациентов	7,020	0,0013	0,0008	0,2572	0,0765
	ОГ	12,742	0,0005			
	Группа пациентов×ОГ	2,104	0,1260			

ОГ – ортостатическая гипотония

 $p_1$  – статистическая значимость различий при сравнении групп пациентов с синдромом старческой астении (ССА) и без ССА,  $p_2$  – статистическая значимость различий при сравнении групп пациентов с ССА и преаестенией,  $p_3$  – статистическая значимость различий при сравнении групп пациентов без ССА и с преаестенией (при множественных сравнениях с помощью критерия Тьюки)

ОГ с проводимой антигипертензивной терапией в группах исследования. Общее число применяемых антигипертензивных препаратов не различалось между пациентами с ОГ и без ОГ ни в одной из групп (в группе пациентов с ССА  $p=0,64$ , в группе пациентов с преаестенией  $p=0,42$ , в группе пациентов без ССА  $p=0,73$ ). Мы также изучили

связь ОГ с применяемыми классами антигипертензивных препаратов в целом по всей группе и в каждой из групп пациентов. При анализе по отдельным группам препаратов выявлена обратная взаимосвязь между применением иАПФ и ОГ в целом по группе ( $\varphi=-0,205$ ,  $p=0,010$ ) и в группе пациентов с ССА ( $\varphi=-0,266$ ,  $p=0,058$ ), другие группы

**Таблица 4.** Дисперсионный анализ влияния группы пациентов, ортостатической гипотонии и возраста на показатель артериальной жесткости

Группа	Фактор	F-критерий Фишера	Значение $p$	Значение $p_1$	Значение $p_2$	Значение $p_3$
Вся выборка (n = 160)	Группа пациентов	2,941	0,0558	0,0002	0,0503	0,2413
	ОГ	7,562	0,0067			
	Группа пациентов × ОГ	0,856	0,4267			
	Возраст	7,989	0,0053			
Женщины (n = 139)	Группа пациентов	2,665	0,0734	0,0005	0,2337	0,0638
	ОГ	12,703	0,0005			
	Группа пациентов × ОГ	1,604	0,2049			
	Возраст	10,445	0,0016			

ОГ – ортостатическая гипотония

$p_1$  – статистическая значимость различий при сравнении групп пациентов с синдромом старческой астении (ССА) и без ССА,  $p_2$  – статистическая значимость различий при сравнении групп пациентов с ССА и преаестенией,  $p_3$  – статистическая значимость различий при сравнении групп пациентов без ССА и с преаестенией (при множественных сравнениях с помощью критерия Тьюки)

антигипертензивных препаратов не дали значимых ассоциаций с частотой возникновения ОГ.

При оценке показателя артериальной жесткости (СЛСИ) в исследуемых группах (табл. 2) отмечено, что СЛСИ был выше в группе пациентов с ССА по сравнению с пациентами с преаестенией и без ССА, а пациенты с ОГ имели более высокий СЛСИ только в группе ССА (этот результат остается в силе и при учете поправки Бонферрони для сравнения в трех группах).

Дополнительно проведенный двухфакторный дисперсионный анализ с включением факторов «группа пациентов» и «ОГ», а также их взаимодействия (табл. 3) показал: у пациентов с ССА СЛСИ был выше по сравнению с пациентами без ССА и пациентами с преаестенией ( $p=0,0007$  для фактора «группа пациентов»,  $p_1=0,0003$ ,  $p_2=0,057$ ,  $p_3=0,257$  при сравнениях с помощью критерия Тьюки), а у пациентов с ОГ СЛСИ был выше, чем у пациентов без ОГ ( $p=0,006$ ), при этом взаимодействие факторов «группа пациентов» и «ОГ» оказалось незначимым ( $p=0,318$ ).

Из-за недостаточно большой выборки мужчин включение в анализ фактора «пол» не представлялось возможным, поэтому двухфакторный дисперсионный анализ повторили только для женщин. Получены результаты, аналогичные таковым при анализе полной выборки (см. табл. 3): СЛСИ был выше у пациентов с ССА и преаестенией по сравнению с пациентами без ССА, а также выше у пациентов с ОГ, чем без ОГ, взаимодействие факторов снова оказалось незначимым.

В связи с тем что группы пациентов различались по возрасту, вышеуказанный анализ повторили с включением возраста как ковариаты. В этом случае влияние группы пациентов показало только краевую значимость ( $p=0,0558$ ), но было отмечено возрастание СЛСИ с возрастом ( $p=0,00533$ ). В остальном результаты были подобны таковым при анализе без учета возраста, включая значимость межгрупповых сравнений. При включении в анализ только женщин фактор «группа пациентов» также имел только краевую значимость ( $p=0,0734$ ) и увеличение СЛСИ было прямо пропорционально возрасту ( $p=0,0016$ ), остальные результаты были аналогичны таковым при анализе выборки женщин без учета возраста (табл. 4).

## Обсуждение

ОГ связана с сердечно-сосудистой заболеваемостью и повышенной смертностью, обнаруживается примерно у 6% людей среднего возраста и часто ассоциирована с АГ [13].

В общей группе обследованных нами пациентов, средний возраст которых составил  $77,2 \pm 8,1$  года, ОГ выявлена в 33% случаев. В исследовании P. Hiitola и соавт. приводятся аналогичные данные о распространенности ОГ у 34% проживающих дома пациентов сопоставимой по возрасту группы [14].

В ходе исследования мы выделяли среди пациентов с АГ больных с преаестенией и ССА. Была выявлена краевая значимость различий между группами пациентов с преаестенией и без ССА: 44% vs

20%,  $p=0,053$ . Причинно-следственная связь ортостатических состояний и прогрессирования ССА пока изучена недостаточно. Однако важно понимать, что оба состояния – ОГ и ССА – выступают факторами риска друг для друга. Обсуждаются несколько возможных механизмов развития ССА и ОГ, среди которых нарушение вегетативного контроля над сердечно-сосудистой системой, нарушение функции периферических нервов у пожилых людей, уменьшение мышечной массы и венозного возврата, а также прогрессирование жесткости сосудистой стенки [15].

Оценка лекарственной терапии позволяет прогнозировать развитие ОГ. Все группы антигипертензивных лекарственных препаратов могут вызывать ОГ из-за нарушения вегетативной реакции [16]. Однако не все антигипертензивные препараты в одинаковой мере способствуют возникновению ОГ. Препараты из группы иАПФ оказывают протективное действие у пациентов с АГ [17], что подтвердилось в нашем исследовании при проведении дополнительного анализа с оценкой связи между приемом иАПФ и ОГ в группе пациентов с ССА ( $\varphi = -0,266$ ,  $p = 0,058$ ).

Артериальная жесткость увеличивается с возрастом [18], но не развивается равномерно у всех пожилых людей [19]. Наши данные также показали возрастание СЛСИ с увеличением возраста ( $p = 0,0053$ ). Однако различия в возрасте не объясняют всех различий СЛСИ между группами с ССА и без ССА ( $p_1 = 0,0002$  в многофакторном анализе). ОГ также оказывается фактором, повышающим СЛСИ независимо от возраста и ССА ( $p = 0,0067$ ). Эти результаты остаются верными и при анализе более однородной группы, состоящей только из женщин. В совокупности эти данные отражают неоднородность биологического старения пациентов 60 лет и старше.

Влияние ОГ на показатель артериальной жесткости (СЛСИ) в группе пациентов с ССА

выявлено лишь при однофакторном анализе, при проведении же многофакторного анализа различий в эффекте ОГ на артериальную жесткость между разными группами пациентов не обнаружено ( $p = 0,32$  и  $p = 0,43$  для взаимодействия факторов «группа пациентов» и «ОГ» в анализе без учета и с учетом возраста соответственно).

Прогностическая роль ОГ показана в проспективных исследованиях и метаанализах, где установлена взаимосвязь между ОГ и смертностью от всех причин (отношение шансов (ОШ) 1,11; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,21,  $p = 0,018$ ), неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, такими как ишемическая болезнь сердца (ОШ 1,54; 95% ДИ 1,24–1,89,  $p < 0,001$ ), а также травмами (ОШ 1,88; 95% ДИ 1,37–2,57,  $p < 0,001$ ), выявлены ассоциации с развитием падений, когнитивной дисфункции и депрессиями в пожилом возрасте [20–22].

Для понимания механизмов старения необходимы дальнейшие сравнительные исследования в группах пациентов с наличием ССА и без ССА.

**Ограничения исследования.** В исследование не включались пациенты с тяжелой и очень тяжелой старческой астенией, приводящей к выраженной зависимости от посторонней помощи и, возможно, в большей степени влияющей на ортостатические реакции.

## Заключение

Ортостатическая гипотония – состояние, которое часто встречается в возрасте 60 лет и старше и наблюдается более чем у 30% пожилых пациентов с АГ. Артериальная жесткость увеличивается с нарастанием ССА, а также при сопутствующей ОГ в группе пациентов 60 лет и старше. Прогрессирование артериальной жесткости в группе пациентов пожилого и старческого возраста протекает неоднородно и зависит от наличия сопутствующего ССА. ☺

## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование проведено в рамках диссертационной работы А.В. Лузиной «Изучение параметров жесткости артериальной стенки у пациентов 60 лет и старше с артериальной гипертензией и синдромом старческой астении», финансирование осуществлялось ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России за счет средств, выделяемых для проведения научно-исследовательских работ.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

А.В. Лузина – набор и обработка клинического материала, анализ полученных данных, написание и редактирование текста;

Н.К. Рунихина – разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; О.Н. Ткачева – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; С.Н. Лысенков – анализ результатов, написание текста, статистическая обработка данных, редактирование рукописи; Ю.В. Котовская – концепция и дизайн исследования, анализ клинико-экспериментальных результатов исследования, редактирование рукописи; К.А. Ерусланова – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



## Литература / References

- Kovacic JC, Moreno P, Hachinski V, Nabel EG, Fuster V. Cellular senescence, vascular disease, and aging: Part 1 of a 2-part review. *Circulation*. 2011;123(15):1650–1660. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.007021.
- Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B, Bautmans I; Gerontopole Brussels Study group. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(12):1163.e1–1163.e17. doi: 10.1016/j.jamda.2016.09.010.
- Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Рунихина НК, Фролова ЕВ, Наумов АВ, Воробьева НМ, Остапенко ВС, Мхитарян ЭА, Шарашкина НВ, Тюхменев ЕА, Переверзев АП, Дудинская ЕН. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(1):11–46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM, Ostapenko VS, Mkhitarian EA, Sharashkina NV, Tyukhmenev EA, Pereverzev AP, Dudinskaya EN. [Clinical guidelines on frailty]. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11–46. Russian. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.]
- Cohen-Mansfield J, Skornick-Bouchbinder M, Brill S. Trajectories of End of Life: A Systematic Review. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2018;73(4):564–572. doi: 10.1093/geronb/gbx093.
- Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):1–15. doi: 10.1016/j.cger.2010.08.009.
- Magkas N, Tsioufis C, Thomopoulos C, Dilaveris P, Georgiopoulos G, Sanidas E, Papademetriou V, Tousoulis D. Orthostatic hypotension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(5):546–554. doi: 10.1111/jch.13521.
- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, Cheshire WP, Chelmsky T, Cortelli P, Gibbons CH, Goldstein DS, Hainsworth R, Hilz MJ, Jacob G, Kaufmann H, Jordan J, Lipsitz LA, Levine BD, Low PA, Mathias C, Raj SR, Robertson D, Sandroni P, Schatz I, Schondorff R, Stewart JM, van Dijk JG. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):69–72. doi: 10.1007/s10286-011-0119-5.
- Kobayashi Y, Fujikawa T, Kobayashi H, Sumida K, Suzuki S, Kagimoto M, Okuyama Y, Ehara Y, Katsumata M, Fujita M, Fujiwara A, Saka S, Yatsu K, Hashimoto T, Kuji T, Hirawa N, Toya Y, Yasuda G, Umemura S. Relationship between Arterial Stiffness and Blood Pressure Drop During the Sit-to-stand Test in Patients with Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(2):147–156. doi: 10.5551/jat.34645.
- Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(3):147–153. doi: 10.1111/jch.12062.
- Bromfield SG, Ngameni CA, Colantonio LD, Bowling CB, Shimbo D, Reynolds K, Safford MM, Banach M, Toth PP, Muntner P. Blood Pressure, Antihypertensive Polypharmacy, Frailty, and Risk for Serious Fall Injuries Among Older Treated Adults With Hypertension. *Hypertension*. 2017;70(2):259–266. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.09390.
- Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Рунихина НК, Фролова ЕВ, Наумов АВ, Воробьева НМ, Остапенко ВС, Мхитарян ЭА, Шарашкина НВ, Тюхменев ЕА, Переверзев АП, Дудинская ЕН. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(2):115–130. doi: 10.37586/2686-8636-2-2020-115-130. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM, Ostapenko VS, Mkhitarian EA, Sharashkina NV, Tyukhmenev EA, Pereverzev AP, Dudinskaya EN. [Clinical guidelines frailty. Part 2]. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(2):115–130. Russian. doi: 10.37586/2686-8636-2-2020-115-130.]
- Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996;46(5):1470. doi: 10.1212/wnl.46.5.1470.
- Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J*. 2010;31(1):85–91. doi: 10.1093/eurheartj/ehp329.
- Hiitola P, Enlund H, Kettunen R, Sulkava R, Hartikainen S. Postural changes in blood pressure and the prevalence of orthostatic hypotension among home-dwelling elderly aged 75 years or older. *J Hum Hypertens*. 2009;23(1):33–39. doi: 10.1038/jhh.2008.81.
- Mol A, Slangen LRN, Trappenburg MC, Reijnierse EM, van Wezel RJA, Meskers CGM, Maier AB. Blood Pressure Drop Rate After Standing Up Is Associated With Frailty and Number of Falls in Geriatric Outpatients. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(7):e014688. doi: 10.1161/JAHA.119.014688.
- Canney M, O'Connell MD, Murphy CM, O'Leary N, Little MA, O'Seaghdha CM, Kenny RA. Single Agent Antihypertensive Therapy and Orthostatic Blood Pressure Behaviour in Older Adults Using Beat-to-Beat Measurements: The Irish Longitudinal Study on Ageing. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146156. doi: 10.1371/journal.pone.0146156.
- McCarthy K, Ward M, Romero Ortuño R, Kenny RA. Syncope, Fear of Falling and Quality of Life Among Older Adults: Findings From the Irish Longitudinal Study on Aging (TILDA). *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:7. doi: 10.3389/fcvm.2020.00007.
- Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Mitchell GF. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308(9):875–881. doi: 10.1001/2012.jama.10503.
- Niiranen TJ, Lyass A, Larson MG, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasan RS. Prevalence, Correlates, and Prognosis of Healthy Vascular Aging in a Western Community-Dwelling Cohort: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2017;70(2):267–274. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09026.
- Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tatasciore A, Di Nicola M, Zimarino M, De Caterina R. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J*. 2015;36(25):1609–1617. doi: 10.1093/eurheartj/ehv093.
- Centi J, Freeman R, Gibbons CH, Neargarder S, Canova AO, Cronin-Golomb A. Effects of orthostatic hypotension on cognition in Parkinson disease. *Neurology*. 2017;88(1):17–24. doi: 10.1212/WNL.0000000000003452.
- Mol A, Bui Hoang PTS, Sharmin S, Reijnierse EM, van Wezel RJA, Meskers CGM, Maier AB. Orthostatic Hypotension and Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(5):589–597.e5. doi: 10.1016/j.jamda.2018.11.003.



## Orthostatic hypotension in patients of 60 years and older with arterial hypertension: an association between arterial stiffness and frailty

A.V. Luzina<sup>1</sup> • N.K. Runikhina<sup>1</sup> • O.N. Tkacheva<sup>1</sup> • S.N. Lysenkov<sup>1,2</sup> • Yu.V. Kotovskaya<sup>1</sup> • K.A. Eruslanova<sup>1</sup>

**Aim:** To assess an association between orthostatic hypotension and arterial stiffness, measured by the cardio-ankle vascular index (CAVI), in a group of patients  $\geq 60$  years of age with arterial hypertension and frailty.

**Materials and methods:** The study included 160 patients aged 60 to 101 years with confirmed arterial hypertension without severe concomitant physical disorders. Compliance to the previously prescribed medications was assessed. A short questionnaire, "Age is not a hindrance," was used to identify patients with frailty. According to the current diagnostic algorithm for frailty, the patients were categorized into three groups: group 1, frail, group 2, pre-frail, group 3, healthy. Arterial stiffness was assessed by volumetric sphygmometry (VaSera-VS-1500, Fukuda Denshi, Japan) with the measurement of CAVI. The orthostatic test was considered positive if blood pressure falls by  $\geq 20/10$  mm Hg after changing from supine to standing position.

**Results:** The mean age of the study patients was  $77.2 \pm 8.1$  years ( $n=160$ ), being  $72.4 \pm 6.9$  years in the healthy patients ( $n=50$ ),  $76.6 \pm 8.1$  years in the pre-frail ( $n=50$ ) and  $81.7 \pm 6.6$  years in the frail patients ( $n=60$ ). Orthostatic hypotension was identified in total of 53 (33%) patients, with marginally significant difference between the pre-frail and healthy groups (44 and 20% of the patients, respectively,  $p=0.053$ ). The CAVI values were higher in frail patients, compared to healthy

ones ( $p=0.0005$ ). Orthostatic hypotension was associated with a higher CAVI, irrespective of the patients' age and frailty ( $p=0.0067$ ). The association between orthostatic hypotension and CAVI in frail patients was found only with unifactor analysis, but became non-significant with the additional analysis.

**Conclusion:** Orthostatic hypotension can be found in 33% of the elderly patients with arterial hypertension. Arterial stiffness increases with increasing frailty, as well as with concomitant orthostatic hypotension in the group of the patients  $\geq 60$  years of age. The progression of arterial stiffness in the elderly group is heterogeneous and depends on the presence of frailty.

**Key words:** frailty, arterial stiffness, orthostatic hypotension, elderly patients

**For citation:** Luzina AV, Runikhina NK, Tkacheva ON, Lysenkov SN, Kotovskaya YuV, Eruslanova KA. Orthostatic hypotension in patients of 60 years and older with arterial hypertension: an association between arterial stiffness and frailty. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(2):157–164. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-017.

Received 30 November 2020; revised 26 January 2021; accepted 31 January 2021; published online 16 April 2021

**Alexandra V. Luzina** – MD, Junior Research Fellow, Laboratory of Cardiovascular Ageing; Cardiologist<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1695-9107>  
✉ 16 1-ya Leonova ul., Moscow, 129226, Russian Federation. Tel.: +7 (968) 553 58 22.  
E-mail: alexalav@mail.ru

**Nadezhda K. Runikhina** – MD, PhD, Professor, Chair of Ageing Diseases, Deputy Director on Geriatric Medicine<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-0454>. E-mail: nkrunihina@rgnkc.ru

**Olga N. Tkacheva** – MD, PhD, Professor, Chair of Ageing Diseases, Director<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>.  
E-mail: tkacheva@rgnkc.ru

**Sergey N. Lysenkov** – Junior Research Fellow, Laboratory of Musculoskeletal Disorders<sup>1</sup>; Senior Research Fellow, Biological Faculty<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5791-7712>.  
E-mail: s\_lysenkov@mail.ru

**Yulia V. Kotovskaya** – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>. E-mail: kotovskaya\_yv@rgnkc.ru

**Kseniia A. Eruslanova** – MD, Junior Research Fellow, Laboratory of Cardiovascular Ageing<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0048-268X>.  
E-mail: eruslanova\_ka@rgnkc.ru

### Funding

The study was performed as a part of the thesis by A.V. Luzina "Evaluation of arterial stiffness parameters in patients  $\geq 60$  years of age with arterial hypertension and frailty", financed by the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University from the research budget.

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

### Authors' contributions

A.V. Luzina, clinical data collection and management, data analysis, text writing and editing; N.K. Runikhina, design of the clinical part of the study, analysis and interpretation of the study results, text writing and editing; O.N. Tkacheva, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; S.N. Lysenkov, analysis of the results, statistical analysis, text writing and editing; Yu.V. Kotovskaya, the study concept and design, analysis of clinical and experimental study results, text editing; K.A. Eruslanova, analysis and interpretation of the study results, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup>Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16 1-ya Leonova ul., Moscow, 129226, Russian Federation

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie gory, Moscow, 119991, Russian Federation



Клиническое наблюдение

# Желудочковые нарушения ритма сердца у пациента с синдромом обструктивного апноэ сна и их эффективное немедикаментозное лечение

Пальман А.Д.<sup>1</sup> • Аксельрод А.С.<sup>1</sup>

**Пальман Александр Давидович** – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3665-4044>  
✉ 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (916) 656 64 14.  
E-mail: doctorpalman@mail.ru

**Аксельрод Анна Сергеевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3417-794X>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

Для пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) характерно возникновение различных нарушений сердечного ритма во время сна. Однако если взаимосвязь между СОАС и фибрилляцией предсердий считается доказанной, наличие патогенетической связи между апноэ сна и желудочковыми нарушениями ритма сердца остается предметом дискуссий.

Мы наблюдали 51-летнего мужчину, страдающего артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2-го типа, направленного на сомнологическое обследование в связи с выявленными преимущественно ночными нарушениями сердечного ритма. По результатам ночного кардиореспираторного мониторинга у пациента был выявлен тяжелый СОАС с индексом апноэ/гипопноэ 57 в час и минимальной SpO<sub>2</sub> во время сна 73%. На канале электрокардиограммы зарегистрирована частая одиночная мономорфная желудочковая экстрасистолия, иногда по типу бигеминии, и один короткий пароксизм регулярного ритма с широкими комплексами с частотой сердечных сокращений около 60 в минуту (ускоренный идиовентрикулярный ритм), ассоциированные с длительными апноэ. Была начата СИПАП-терапия, достигнута компенсация

нарушений дыхания во время сна. При контрольном холтеровском мониторинге количество желудочковых экстрасистол во время сна уменьшилось вдвое, эпизоды ускоренного идиовентрикулярного ритма зарегистрированы не были.

Приведенное клиническое наблюдение наглядно иллюстрирует, что у некоторых пациентов с СОАС, в первую очередь с тяжелым СОАС и сочетанной сердечно-сосудистой патологией, нарушения дыхания во время сна могут приводить к желудочковым аритмиям. У таких больных СИПАП-терапия не только улучшает качество жизни, но и оказывает опосредованный антиаритмический эффект.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ сна, желудочковые нарушения сердечного ритма, СИПАП-терапия

**Для цитирования:** Пальман АД, Аксельрод АС. Желудочковые нарушения ритма сердца у пациента с синдромом обструктивного апноэ сна и их эффективное немедикаментозное лечение. Альманах клинической медицины. 2021;49(2):165–170. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-031.

Поступила 07.06.2021; принята к публикации 11.06.2021; опубликована онлайн 21.06.2021

**С**индром обструктивного апноэ сна (СОАС) – широко распространенное патологическое состояние, напрямую связанное со сном и характеризующееся весьма серьезными последствиями. По данным исследований последних лет, в экономически

развитых странах от этого заболевания страдает около 10% взрослого населения [1], и оно значительно повышает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2].

О наличии различных нарушений сердечного ритма у пациентов с обструктивными



нарушениями дыхания во время сна известно давно [3]. Однако если взаимосвязь между СОАС и фибрилляцией предсердий считается доказанной [4, 5], что нашло свое отражение в клинических рекомендациях [6], наличие зависимости между апноэ сна и желудочковыми нарушениями ритма не столь очевидно и остается предметом дискуссий [7].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

### Клиническое наблюдение

Мужчина 51 года, офисный работник, был направлен на консультацию в сомнологический кабинет Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в сентябре 2020 г. в связи с выявленными у него преимущественно ночными нарушениями сердечного ритма.

На момент обращения предъявлял жалобы на одышку при физической нагрузке умеренной интенсивности (быстрая ходьба), а также при целенаправленном расспросе отмечал наличие громкого храпа во время сна и дневной сонливости, которая проявлялась неконтролируемыми засыпаниями при просмотре телепередач или при езде в транспорте в качестве пассажира.

Из анамнеза известно, что пациент длительно страдает гипертонической болезнью 2-й стадии, 3-й степени повышения артериального давления (АД) с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, контролируемой на фоне приема гипотензивных препаратов, а также сахарным диабетом 2-го типа. Повышение АД отмечает более 10 лет с максимальными его подъемами до 190/110 мм рт. ст. В последние годы тщательно следит за цифрами АД, на фоне приема периндоприла 10 мг, индапамида 2,5 мг утром и амлодипина 5 мг вечером АД стабилизировано в пределах 135–145/85–90 мм рт. ст., с редкими подъемами максимально до 155/100 мм рт. ст., обычно утром сразу после пробуждения, что не требовало назначения дополнительной терапии. Сахарный диабет 2-го типа диагностирован 7 лет назад. Получает терапию метформином пролонгированного действия 1000 мг вечером и алоглиптином 25 мг утром, в соответствии с рекомендациями наблюдающего его эндокринолога контролирует уровень гликемии натощак и гликированного гемоглобина.

Храпит около 20 лет, в последние 3 года на фоне значительной (более 20 кг) прибавки в весе храп усилился, пациент стал отмечать одышку при ходьбе, появились дневная сонливость и разбитость независимо от длительности предшествовавшего ночного сна.

Курение или злоупотребление алкоголем отрицает, профессиональные вредности отсутствуют.

При осмотре состояние удовлетворительное. Наблюдается значительный избыток массы тела: при росте 176 см пациент весит 125 кг, индекс массы тела 40,3 кг/м<sup>2</sup>, что соответствует ожирению 3-й степени. Аускультативно над легкими хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 18 в минуту. Сатурация крови кислородом, измеренная с помощью пульсоксиметра, в покое 98%, после быстрой ходьбы по коридору снижается до 96% (при норме более 95%), но быстро восстанавливается до исходного уровня в покое. Тоны сердца в целом ритмичны, при аускультации отмечается редкая экстрасистолия. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 80 в минуту, АД 140/85 мм рт. ст. Печень не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный. Голени пастозны.

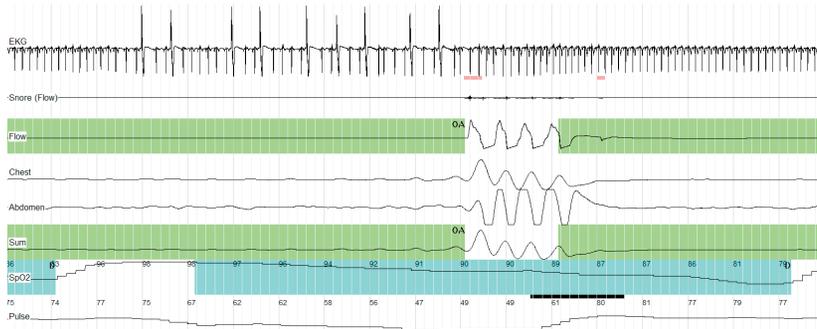
Незадолго до обращения к сомнологу пациент прошел плановое амбулаторное обследование.

Согласно представленной медицинской документации, общий анализ крови без особенностей. В биохимическом анализе крови значимые метаболические или электролитные нарушения не выявлялись, за исключением тенденции к повышению уровня общего холестерина: глюкоза 5,8 ммоль/л (целевой уровень < 6,0 ммоль/л), калий 4,1 ммоль/л (норма 3,5–5,0 ммоль/л), креатинин 86 мкмоль/л (норма 74–110 мкмоль/л), общий холестерин 6,3 ммоль/л (целевой уровень < 4,5 ммоль/л). Расширенное исследование липидного спектра крови не проводилось. Уровень НbА1с 6,4% (целевой уровень < 7,0%).

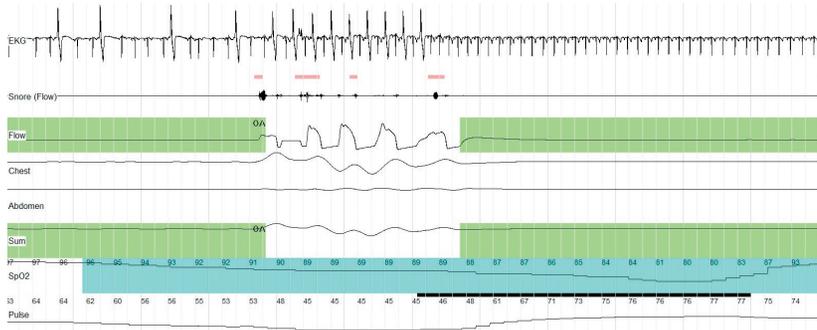
На электрокардиограмме (ЭКГ) покоя зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 82 в минуту, отклонение электрической оси сердца влево, нарушения проводимости не выявлены. Отмечаются voltaжные признаки гипертрофии левого желудочка и одиночная желудочковая экстрасистола.

По результатам эхокардиографического исследования полости сердца не расширены, имеются признаки умеренной гипертрофии левого желудочка. Сократительная функция миокарда левого желудочка в пределах нормы, фракция выброса 61%. Зон гипокинезии не выявлено, клапанный аппарат интактен. Наблюдаются признаки умеренной легочной гипертензии.

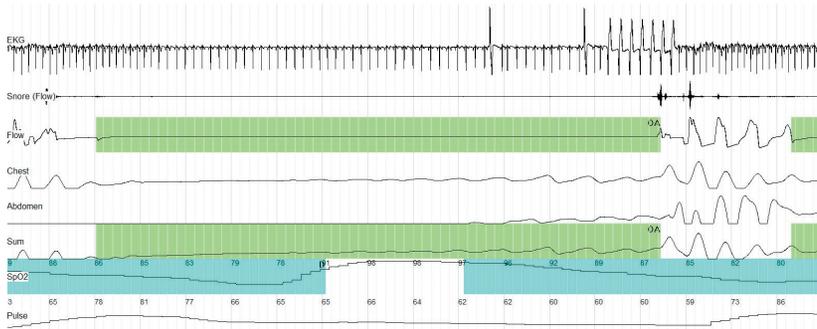
При суточном мониторинге ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 41–126 в минуту (средняя ЧСС 79 в минуту). Выявлена частая одиночная монотипная желудочковая экстрасистолия, в том числе по типу бигеминии, преимущественно во время сна: всего 1350 экстрасистол днем и 3474 – ночью. Во время сна зарегистрированы два коротких (8 и 12 циклов) пароксизма регулярного ритма с широкими комплексами с ЧСС 65 в минуту (вероятнее всего, ускоренный идиовентрикулярный ритм). Сегмент ST без значимой динамики.



**Рис. 1.** Кардиореспираторное мониторирование (фрагмент записи 60 с). Частая желудочковая экстрасистолия в конечной части обструктивного апноэ длительностью 57 с



**Рис. 2.** Кардиореспираторное мониторирование (фрагмент записи 60 с). На фоне восстановления дыхания после обструктивного апноэ, длившегося 63 с, регистрируется частая желудочковая экстрасистолия (бигеминия)



**Рис. 3.** Кардиореспираторное мониторирование (фрагмент записи 90 с). Короткий (7 циклов) пароксизм регулярного ритма с широкими комплексами (ускоренный идиовентрикулярный ритм) в конечной части обструктивного апноэ, длившегося 60 с

Пациенту было проведено ночное кардиореспираторное мониторирование с синхронной регистрацией назального воздушного потока, храпа, дыхательных усилий груди и живота, сатурации крови кислородом и одного канала ЭКГ. По результатам исследования индекс апноэ/типопноэ составил 57 респираторных событий в час (норма < 5 в час) с максимальной длительностью обструктивного апноэ до 74 секунд.

Минимальная сатурация кислородом во время сна составила 73% при средней сатурации за ночь 91%. На ЭКГ зарегистрирована частая одиночная мономорфная желудочковая экстрасистолия, в том числе по типу бигеминии, и один короткий (7 циклов) пароксизм регулярного ритма с широкими комплексами с ЧСС 60 в минуту (вероятнее всего, ускоренный идиовентрикулярный ритм).

Исходя из результатов кардиореспираторного исследования, большая часть экстрасистол и пароксизм ускоренного идиовентрикулярного ритма были ассоциированы с длительными апноэ, приводящими к тяжелой десатурации (рис. 1–3). Сделано заключение о наличии у пациента СОАС тяжелой степени, тяжелой ночной гипоксемии и нарушений сердечного ритма, ассоциированных с обструктивными апноэ.

Такая тяжесть нарушений дыхания во время сна служит абсолютным показанием к СИПАП-терапии (англ. continuous positive airway pressure, CPAP). Было начато лечение с использованием аппарата авто-СИПАП с интегрируемым пульсоксиметрическим модулем в режиме автоматического титрования давления в диапазоне 4–16 см водн. ст. Контроль эффективности терапии осуществляли посредством штатного программного обеспечения прибора. При оценке через 7 дней после начала лечения констатируется полная компенсация дыхательных нарушений во время сна: остаточный индекс апноэ/типопноэ составил 4 в час, средняя сатурация кислородом в это время не опускалась ниже 90% и в среднем была равна 94%. Сам пациент при этом отметил исчезновение дневной сонливости.

При контрольном холтеровском мониторировании на фоне продолжающейся СИПАП-терапии количество одиночных желудочковых экстрасистол во время сна уменьшилось практически вдвое, сравнявшись с наблюдающимися в период бодрствования, – всего 1275 днем и 1476 ночью. Эпизодов ускоренного идиовентрикулярного ритма не выявлено.

Большому рекомендовано продолжение СИПАП-терапии во время ночного сна на регулярной основе, а также дообследование для исключения у него ишемической болезни сердца (ИБС) и решения вопроса о назначении адекватной гиполлипидемической терапии.

## Обсуждение

Желудочковые аритмии во время сна, такие как экстрасистолия и пароксизмальные желудочковые нарушения сердечного ритма, представляют собой нередкую находку у пациентов с СОАС [3, 8, 9]. Считается, что основные патофизиологические механизмы, потенциально ответственные за их возникновение, включают гипоксемию,



колебания внутригрудного давления, ведущие к возрастанию венозного возврата к сердцу, и симпатическую активацию на фоне следующего за апноэ микропробуждения [10].

Вероятность возникновения нарушений сердечного ритма возрастает с увеличением индекса апноэ/гипопноэ и тяжести развивающейся ночной гипоксемии [11], при этом тяжелая гипоксемия признана наиболее значимым предиктором возникновения желудочковых аритмий во время сна у пациентов с СОАС [12]. Желудочковые нарушения ритма чаще возникают на фоне эпизодов апноэ, а не следующей за ними фазы микропробуждения и компенсаторной гипервентиляции [3, 13]. Таким образом, вероятно, что за желудочковый аритмогенез у пациентов с СОАС в большей степени ответственны гипоксемия и колебания внутригрудного давления, а последующая симпатическая активация играет меньшую роль. Кроме того, нельзя исключить дополнительный вклад коморбидной патологии, такой как ИБС или хроническая сердечная недостаточность [7, 14]. Это предположение представляется вполне логичным с точки зрения очевидного вклада гиперсимпатикотонии, патогенетически имеющейся при обоих этих состояниях, в электрическую нестабильность миокарда желудочков у пациентов с ИБС, хронической сердечной недостаточностью и СОАС.

Возможно, включение в исследования пациентов как с тяжелым, так и сравнительно легким СОАС или без учета сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний служит причиной того, что некоторые авторы не видят достоверной связи между обструктивным апноэ сна и желудочковыми аритмиями [15]. Если же обследуемая популяция включает только пациентов с тяжелым СОАС, то частая желудочковая экстрасистолия и неустойчивая желудочковая тахикардия в ночные часы возникают у них в 2–3 раза чаще, чем в идентичной группе сравнения, но с нормальными параметрами дыхания во время сна [16].

Сегодня приоритетным методом лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым СОАС признается неинвазивная вентиляция с постоянным положительным давлением воздуха во время сна – так называемая СИПАП-терапия [17]. В ряде работ показано, что терапия положительным давлением позволяет предотвращать желудочковые нарушения ритма во время сна у пациентов с СОАС [18, 19]. Напротив, некоторые исследователи, признавая эффективность СИПАП-терапии в целом, не обнаруживают

пользы такого лечения применительно к ночным желудочковым аритмиям [20, 21]. Однако следует учитывать различную продолжительность СИПАП-терапии, соблюдение или несоблюдение пациентами оптимального режима лечения, исходно разную тяжесть СОАС и наличие фоновой сердечно-сосудистой патологии, что в итоге может объяснить кажущуюся противоречивость полученных авторами этих исследований результатов [14].

Наблюдавшийся нами пациент служит наглядной иллюстрацией ко всему вышесказанному. У него имелся крайне тяжелый СОАС, при котором обструктивные респираторные события становятся причиной желудочковых нарушений сердечного ритма во время сна. При этом частая желудочковая экстрасистолия и пароксизм ускоренного идиовентрикулярного ритма возникают преимущественно в терминальной части эпизодов апноэ большой длительности, когда гипоксемия особенно велика, и реже – на фоне восстановления нормального дыхания. Однако мы неоднократно наблюдали пациентов с СОАС сходной тяжести, но без каких-либо клинически значимых нарушений сердечного ритма. Здесь необходимо вернуться к вопросу о роли сопутствующей патологии. Пациент страдает артериальной гипертонией, сахарным диабетом и ожирением. Кроме того, у него наблюдается тенденция к повышению уровня холестерина. Таким образом, его миокард оказывается в той или иной степени скомпрометирован, а отсутствие ишемических изменений при холтеровском мониторинговании не позволяет полностью исключить наличие значимого коронарного атеросклероза. Тот факт, что на фоне СИПАП-терапии и нормализации дыхания во время сна количество желудочковых экстрасистол в дневные часы не изменилось, а ночью хоть и уменьшилось существенно, но осталось достаточно большим, лишний раз указывает на проаритмическую роль имеющейся у пациента множественной коморбидной патологии. Именно комбинация тяжелого СОАС с артериальной гипертонией, сахарным диабетом и ожирением представляется нам причиной последующих значительных желудочковых нарушений сердечного ритма во время сна.

## Заключение

У некоторых пациентов с СОАС, в первую очередь с сочетанием тяжелого СОАС и сердечно-сосудистой патологии, нарушения дыхания во время сна могут приводить к клинически значимым желудочковым аритмиям. У таких



больных СИПАП-терапия, адекватная тяжести болезни, не только улучшает качество жизни, но и оказывает опосредованный антиаритмический эффект.

Таким образом, у пациентов с факторами риска СОАС (храп, ожирение, дневная сонливость) и отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом необходимо проводить двойной превентивный скрининг, направленный на

диагностику как апноэ сна, так и возможных сопутствующих ему нарушений сердечного ритма, в том числе желудочковых. При выявлении преимущественно ночных нарушений ритма сердца у пациента с тяжелым СОАС приоритетна нормализация дыхания во время сна. Только после этого можно рассматривать вопрос о необходимости медикаментозной антиаритмической терапии. ☺

## Дополнительная информация

### Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

А.Д. Пальман – концепция статьи, написание текста, финальное утверждение рукописи; А.С. Аксельрод – сбор

и обработка материала, написание текста. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

- Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006–1014. doi: 10.1093/aje/kws342.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046–1053. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71141-7.
- Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983;52(5):490–494. doi: 10.1016/0002-9149(83)90013-9.
- Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, D'Aloia A, Curinis A, Metra M. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(7):490–500. doi: 10.2459/JCM.0000000000000043.
- Певзнер АВ, Байрамбеков ЭШ, Литвин АЮ, Елфимова ЕМ, Ермишкин ВВ, Соколов СФ, Голицын СП. Результаты применения терапии с созданием постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях при лечении больных с фибрилляцией предсердий и синдромом обструктивного апноэ во время сна. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(7):111–116. doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-111-116. [Pevzner AV, Bayrambekov ES, Litvin AY, Elfimova EM, Ermishkin VV, Sokolov SF, Golitsyn SP. Results of continuous positive upper airway pressure treatment in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea]. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(7):111–116. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-111-116.]
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Raghuram A, Clay R, Kumbam A, Tereshchenko LG, Khan A. A systematic review of the association between obstructive sleep apnea and ventricular arrhythmias. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(10):1155–1160. doi: 10.5664/jcsm.4126.
- Almeneessier AS, Alasousi N, Sharif MM, Pandi-Perumal SR, Hersi AS, BaHammam AS. Prevalence and Predictors of Arrhythmia in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Sci*. 2017;10(4):142–146. doi: 10.5935/1984-0063.20170025.
- Царева ВМ, Новицкий НИ. Взаимосвязь желудочковых аритмий с нарушениями дыхания во сне у женщин с ИБС в постменопаузе. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018;(3):78–86. [Tsareva VM, Novitskiy NI. Relationship between ventricular arrhythmias and sleep disturbances in women with ischemic heart disease in postmenopause]. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2018;(3):78–86. Russian.]
- May AM, Van Wagoner DR, Mehra R. OSA and Cardiac Arrhythmogenesis: Mechanistic Insights. *Chest*. 2017;151(1):225–241. doi: 10.1016/j.chest.2016.09.014.
- Selim BJ, Koo BB, Qin L, Jeon S, Won C, Redeker NS, Lampert RJ, Concato JP, Bravata DM, Ferguson J, Strohl K, Bennett A, Zinchuk A, Yaggi HK. The Association between Nocturnal Cardiac Arrhythmias and Sleep-Disordered Breathing: The DREAM Study. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(6):829–837. doi: 10.5664/jcsm.5880.
- Shepard JW Jr, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1985;88(3):335–340. doi: 10.1378/chest.88.3.335.
- Ryan CM, Juvet S, Leung R, Bradley TD. Timing of nocturnal ventricular ectopy in heart failure patients with sleep apnea. *Chest*. 2008;133(4):934–940. doi: 10.1378/chest.07-2595.
- Marinho R, Parreira L, Amador P, Mesquita D, Farinha J, Fonseca M, Duarte T, Lopes C, Fernandes A, Caria R. Ventricular Arrhythmias in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Curr Cardiol Rev*. 2019;15(1):64–74. doi: 10.2174/1573403X14666181012153252.
- Roche F, Xuong AN, Court-Fortune I, Costes F, Pichot V, Duverney D, Vergnon JM, Gaspoz JM, Barthélémy JC. Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(3):669–677. doi: 10.1046/j.1460-9592.2003.00116.x.
- Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S; Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):910–916. doi: 10.1164/rccm.200509-1442OC.



17. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(2):335–343. doi: 10.5664/jcsm.7640.
18. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest.* 2000;118(3):591–595. doi: 10.1378/chest.118.3.591.
19. Seyis S, Usalan AK, Rencuzogullari I, Kurmuş Ö, Gungen AC. The Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Premature Ventricular Contractions and Ventricular Wall Stress in Patients with Heart Failure and Sleep Apnea. *Can Respir J.* 2018;2018:2027061. doi: 10.1155/2018/2027061.
20. Craig S, Pepperell JC, Kohler M, Crosthwaite N, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea reduces resting heart rate but does not affect dysrhythmias: a randomised controlled trial. *J Sleep Res.* 2009;18(3):329–336. doi: 10.1111/j.1365-2869.2008.00726.x.
21. Roche F, Barthélémy JC, Garet M, Duverney D, Pichot V, Sforza E. Continuous positive airway pressure treatment improves the QT rate dependence adaptation of obstructive sleep apnea patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28(8):819–825. doi: 10.1111/j.1540-8159.2005.00188.x.

## Ventricular arrhythmias in a patient with obstructive sleep apnea syndrome and its effective non-pharmaceutical treatment

A.D. Palman<sup>1</sup> • A.S. Akselrod<sup>1</sup>

Patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) are characterized by various cardiac arrhythmias during sleep. However, while the association between OSAS and atrial fibrillation is considered proven, the presence of a pathophysiological link between sleep apnea and ventricular arrhythmias remains a matter of debate.

We present a case of a 51-year old man with arterial hypertension and type 2 diabetes who was referred for sleep assessment after being diagnosed with predominantly nocturnal cardiac arrhythmias. Overnight cardiorespiratory monitoring showed that the patient had a severe OSAS with an apnea-hypopnea index of 57 per hour and a minimal SpO<sub>2</sub> during sleep of 73%. On the channel of electrocardiogram (ECG) frequent single monomorphic ventricular extrasystoles, eventually of the bigeminal type, and one short paroxysm of a wide-complex regular rhythm of 60 beats per minute (accelerated idioventricular rhythm) associated with prolonged apnea were identified. Continuous airway positive pressure (CPAP) therapy was started which was able to control for breathing disorders during sleep. At

the follow-up 24-hours Holter ECG monitoring, the numbers of ventricular extrasystoles during sleep decreased 2-fold, without any idioventricular rhythm episodes.

The clinical case clearly illustrates that in some patients with OSAS, first of all, in those with severe OSAS and comorbid cardiovascular disorders, breathing disorders during sleep can trigger ventricular arrhythmias. In such patients, CPAP therapy could both improve their quality of life and provide an indirect antiarrhythmic effect.

**Key words:** obstructive sleep apnea syndrome, ventricular arrhythmias, continuous positive airway pressure

**For citation:** Palman AD, Akselrod AS. Ventricular arrhythmias in a patient with obstructive sleep apnea syndrome and its effective non-pharmaceutical treatment. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(2):165–170. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-031.

Received 7 June 2021; accepted 11 June 2021; published online 21 June 2021

**Alexander D. Palman** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy No. 1, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3665-4044>  
✉ 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 656 64 14.  
E-mail: doctorpalman@mail.ru

**Anna S. Akselrod** – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3417-794X>

### Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent to the publication of personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors' contributions

A.D. Palman, concept of the paper, text writing, approval of the final version of the manuscript; A.S. Akselrod, data collection and management, text writing. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation



Оригинальная статья

# Оценка взаимосвязи рентгенологических изменений и степени тяжести заболевания у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Струтынская А.Д.<sup>1</sup> • Кошурников Д.С.<sup>2</sup> • Тюрин И.Е.<sup>1</sup> • Карнаушкина М.А.<sup>3</sup>

**Актуальность.** Интерпретация изменений в легких, выявленных при компьютерной томографии (КТ) у пациентов с COVID-19, в некоторых случаях неоднозначна. Сегодня не существует высокодостоверного алгоритма оценки и предсказания течения заболевания на основании рентгенологических данных.

**Цель** – выявить взаимосвязь рентгенологических симптомов COVID-19 и клинической картины заболевания.

**Материал и методы.** В обсервационное ретроспективное когортное исследование включены 92 пациента, которые были распределены в 3 группы соответственно клинической тяжести течения COVID-19 (группа легкой COVID-19 – 29 пациентов, среднетяжелой COVID-19 – 33 и тяжелой COVID-19 – 30). Всем участникам исследования проведена КТ органов грудной клетки при поступлении в стационар и на 10-й день госпитализации.

**Результаты.** Практически у всех пациентов (n=28; 96,6%) в группе тяжелой COVID-19 наблюдалось увеличение объема поражения легких с течением заболевания. Риск ухудшения клинической картины у этих пациентов был в 15,037 раза выше в сравнении с пациентами со стабильным объемом поражения легких. На основании данных о распространенности поражения легких можно было с достаточно высокой точностью (площадь под ROC-кривой 0,831, чувствительность 87,5%, специфичность 70,0%;  $p < 0,001$ ) предсказать ухудшение клинического состояния пациентов. Наличие дилатации бронхов в общей группе больных было статистически значимо ( $p < 0,01$ ) связано с увеличением распространенности поражения легких. У 5 (62,5%) пациентов с выявленной дилатацией бронхов зарегистрировано клиническое ухудшение.

**Заключение.** Компьютерно-томографический паттерн у пациентов с COVID-19 не всегда

коррелирует с клинической тяжестью заболевания. Таким образом, КТ легких не может быть использована для прогнозирования течения COVID-19 без учета данных клинического и лабораторного исследований.

**Ключевые слова:** COVID-19, новая коронавирусная инфекция, компьютерная томография, вирусная пневмония

**Для цитирования:** Струтынская АД, Кошурников ДС, Тюрин ИЕ, Карнаушкина МА. Оценка взаимосвязи рентгенологических изменений и степени тяжести заболевания у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Альманах клинической медицины. 2021;49(2):171–178. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-028.

Поступила 28.04.2021; доработана 20.05.2021; принята к публикации 21.05.2021; опубликована онлайн 08.06.2021

**Н**овая коронавирусная инфекция (COVID-19) – заболевание, информация о котором впервые появилась в декабре 2019 г., когда коронавирус SARS-CoV-2 был выделен у пациентов в китайском городе Ухань и распространился на территорию

государств Европы, Азии, Америки, Африки и Австралии. Подтверждение диагноза основано прежде всего на идентификации вирусной РНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью,

однако не исключает ложноотрицательных результатов [1–6].

Дополнением ПЦР в диагностике COVID-19 служат различные методы лучевой диагностики, прежде всего компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. И хотя установление этиологического диагноза находится вне компетенции методов лучевой диагностики, с их помощью можно определить типичные для COVID-19 изменения в легких или по крайней мере предложить дифференциально-диагностический ряд. КТ характеризуется высокой чувствительностью на ранней стадии заболевания и позволяет при наличии типичных изменений в легких поставить диагноз COVID-19 с высокой вероятностью даже при отрицательных результатах ПЦР [1, 3, 7–9]. Однако у 15–56% пациентов в первые дни заболевания КТ-картина может быть нормальной, в других случаях при наличии изменений в легких на КТ клинические проявления COVID-19 отсутствуют [1, 7, 10–13]. Кроме того, возможно несоответствие клинической тяжести заболевания и объема поражения легких по данным КТ [13–15]. Это создает трудности в интерпретации клиничко-рентгенологической картины и говорит о вероятном влиянии индивидуальных факторов на течение COVID-19.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о трудности однозначной интерпретации как объема изменений в легких у пациентов с COVID-19, так и их тяжести и возможной эволюции. Целью нашего исследования было выявить взаимосвязь рентгенологических симптомов COVID-19 и клинической картины заболевания.

## Материал и методы

Обсервационное ретроспективное когортное исследование включало 92 пациентов, выбранных методом простого случайного отбора. Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета (протокол № 19-206 от 02.07.2020).

Всем пациентам проводили КТ органов грудной клетки в 1-е сутки поступления в стационар (КТ<sub>перв</sub>) и на 10-е сутки пребывания в стационаре (КТ<sub>повт</sub>) в случае отсутствия показаний для более раннего динамического исследования. Всего проведено 184 КТ-исследования.

На основании Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике,

**Струтынская Анастасия Дмитриевна** – аспирант кафедры рентгенологии и радиологии хирургического факультета<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9325-5587>  
✉ 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1–1, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 680 05 99. E-mail: strutyynskaya@yandex.ru

**Кошуриков Дмитрий Сергеевич** – канд. мед. наук, заведующий рентгенологическим отделением<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7024-9560>

**Тюрин Игорь Евгеньевич** – д-р мед. наук, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии хирургического факультета<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>

**Карнаушкина Мария Александровна** – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 10) пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от клинической (без данных КТ) степени тяжести заболевания [16]. Первая группа – легкой COVID-19 – включала 29 пациентов с легким течением заболевания (температура тела ниже 38 °С, кашель, слабость, боли в горле, отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения). Во вторую группу – среднетяжелой COVID-19 – вошли 33 пациента со среднетяжелым течением COVID-19 (лихорадка выше 38 °С, частота дыхательных движений более 22 в минуту, сатурация кислородом (SpO<sub>2</sub>) < 95%, одышка при физических нагрузках). Третью группу тяжелой COVID-19 составили 30 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания (частота дыхательных движений более 30 в минуту, SpO<sub>2</sub> ≤ 93%, снижение уровня сознания, ажитация, нестабильная гемодинамика).

КТ выполняли на мультidetекторных сканерах Toshiba Aquilion One 160 и Toshiba CXL 64 с использованием стандартного протокола: пиковое напряжение на рентгеновской трубке 120 кВ, сила тока 110–250 мАс, толщина среза 2,0, питч 1,33. Параметры легочного и мягкотканого окон: ширина 1500 HU, центр –500 HU; ширина 350 HU, центр 20 HU соответственно. Сканирование проводили в краниокаудальном направлении от уровня верхушек легких до нижней точки гемидиафрагмы при задержке дыхания на вдохе.

Симптомы по данным КТ дифференцировали согласно определениям сообщества Fleischner [17]:

- «матовое стекло»: повышение плотности легочной ткани с сохранением дифференцировки сосудов и стенок бронхов на ее фоне;
- консолидация: повышение плотности легочной ткани в отсутствие дифференцировки сосудов и стенок бронхов на ее фоне;
- симптом «булыжной мостовой»: утолщение междольковых перегородок на фоне участка «матового стекла»;
- ретикулярный паттерн: утолщение междольковых или внутридольковых перегородок;
- перилобулярный ретикулярный паттерн: утолщение легочного интерстиция вдоль междольковых перегородок.

Для статистической обработки результатов клиничко-функционального обследования использовали пакеты программ STATISTICA for Windows v.10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc 15.2.2 (MedCalc Software). Нормальность распределения проверяли с помощью теста

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1–1, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ г. Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы»; 129336, г. Москва, ул. Стартовая, 4, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация



**Таблица 1.** Сравнительная клиничко-демографическая характеристика групп пациентов с различной клинической степенью тяжести COVID-19

Параметр	Легкая COVID-19 (n=29)	Среднетяжелая COVID-19 (n=33)	Тяжелая COVID-19 (n=30)
Пол, n (%)			
мужчины	15 (51,7)	21 (63,6)	16 (53,3)
женщины	14 (48,3)	12 (36,4)	14 (46,7)
Средний возраст, годы, M ± m	44,7 ± 15,2	58,5 ± 11,7	63,9 ± 13,2
Ухудшение состояния при динамическом наблюдении, n (%)	0*	6 (18,2)**	26 (86,7)

\* Статистическая значимость различий между группами 1–2 и 1–3

\*\* Статистическая значимость различий между группами 1–2 и 2–3

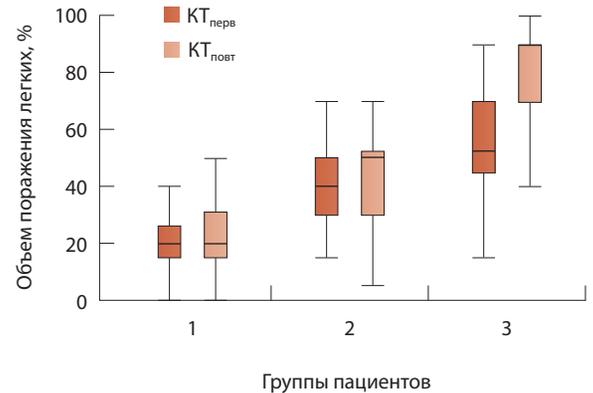
Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса. Для оценки различия средних в нескольких несвязанных выборках применяли Н-критерий Краскела – Уоллиса, сравнение двух независимых групп выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения категориальных переменных в независимых группах применялся критерий  $\chi^2$ . Для интерпретации дихотомических переменных использованы оценка рисков, отношение шансов и построение ROC-кривой (95% доверительный интервал). Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные – в виде средней арифметической и стандартного отклонения ( $M \pm m$ ). Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,01$ .

## Результаты

Демографическая характеристика пациентов дана в табл. 1. В нашем исследовании количество пациентов с хроническими заболеваниями было незначительным во всех группах.

Распространенность поражения легочной паренхимы как при первичном, так и при динамическом исследовании была статистически значимо ( $p < 0,001$ ) больше у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции (рис. 1).

При КТ<sub>повт</sub> у 2 (6,9%) пациентов группы легкой COVID-19 поражение легких было распространенным, с вовлечением в патологический процесс более 50% легочной паренхимы, при этом клинически они не демонстрировали признаков дыхательной недостаточности (рис. 2). В остальных случаях клиничко-рентгенологической диссоциации отмечено не было, поражение легких более 75% регистрировали только у пациентов группы

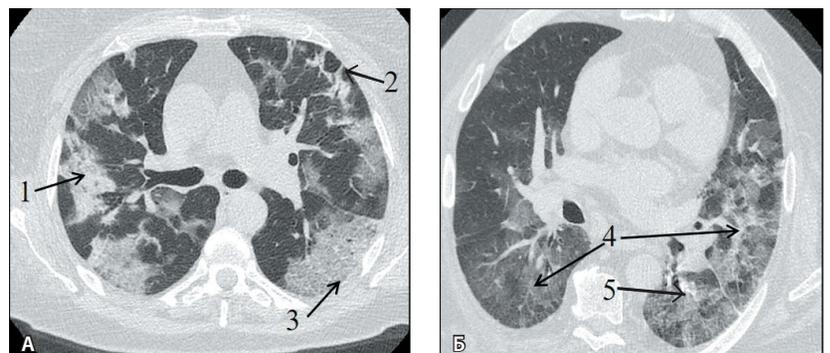


**Рис. 1.** Распространенность поражения легких при первичной (КТ<sub>перв</sub>) и динамической (КТ<sub>повт</sub>) компьютерной томографии; 1 – группа легкой COVID-19, 2 – группа среднетяжелой COVID-19, 3 – группа тяжелой COVID-19

тяжелой COVID-19 (n = 14, 46,7%) при динамической КТ.

Практически у всех пациентов группы тяжелой COVID-19 (n = 28, 96,6%) наблюдали нарастание объема изменений в легких на КТ<sub>повт</sub>. При этом увеличение распространенности поражения в других группах встречалось статистически значимо ( $p < 0,001$ ) реже: при легкой COVID-19 – у 1 пациента (3,4%), при среднетяжелой COVID-19 – у 7 пациентов (21,2%).

В группе легкой COVID-19 не зарегистрировано ни одного случая клинического ухудшения, тогда как у 6 (18,2%) и 26 (86,7%) пациентов групп среднетяжелого и тяжелого течения заболевания соответственно отмечалось нарастание тяжести клинического состояния. Данный параметр имел



**Рис. 2.** Пациенты группы легкой COVID-19 с распространенным повреждением легких без признаков дыхательной недостаточности: **А** – пациентка Н., 61 год, 15-е сутки заболевания. Отмечается распространенное уплотнение легочной ткани, более выраженное в периферических отделах (площадь поражения около 60%) (1), с небольшими участками с признаками перилубулярного паттерна (2) и симптома «бульбной мостовой» (3); **Б** – пациентка Г., 74 года, 15-е сутки заболевания. Отмечаются двусторонние участки «матового стекла» (площадь поражения около 50%) (4) в сочетании с незначительно утолщенным внутривидольковым и междольковым интерстицием в нижней доле левого легкого (5)

**Таблица 2.** Сравнительный анализ симптомов, выявленных по данным компьютерной томографии, у пациентов с различной клинической степенью тяжести COVID-19

Параметр	Легкая COVID-19 (n=29)	Среднетяжелая COVID-19 (n=33)	Тяжелая COVID-19 (n=30)
КТ <sub>перв</sub> , сутки, М ± m	5,52 ± 2,76	7,33 ± 2,70	7,00 ± 2,70
Результаты первичного КТ-исследования, абс. (%)			
нет изменений	1 (3,4)	0	0
«матовое стекло»	19 (63,3)	19 (57,6)	18 (62,1)
консолидация	7 (23,3)	5 (15,2)	3 (10,3)
сочетание признаков	3 (10,0)	9 (27,2)	8 (27,6)
ретикулярный паттерн	17 (58,6)	20 (60,6)	12 (40,0)
«булыжная мостовая»	2 (6,9)	8 (24,2)	8 (26,7)
дилатация бронхов	0*	2 (6,1)	6 (20,0)
КТ <sub>повт</sub> , сутки, М ± m	14,9 ± 4,65	17,73 ± 5,40	17,7 ± 8,39
Результаты динамического КТ-исследования, абс. (%)			
«матовое стекло»	18 (60,0)	7 (21,2)	10 (34,5)
консолидация	9 (30,0)	19 (57,6)	8 (27,6)
сочетание признаков	2 (6,7)	7 (21,2)	6 (20,7)
«булыжная мостовая»	0	0	6 (20,7)**
ретикулярный паттерн	13 (44,8)	18 (54,5)	21 (70,0)
дилатация бронхов	6 (20,7)†	10 (30,3)	12 (40,0)
плевральный выпот	0*	2 (6,1)	6 (20,0)
организующаяся пневмония	0	12 (36,4)	4 (13,8)

КТ – компьютерная томография, КТ<sub>перв</sub> – КТ в 1-е сутки поступления в стационар, КТ<sub>повт</sub> – КТ на 10-е сутки пребывания в стационаре, Организующаяся пневмония – одновременное наличие ≥ 2 из следующих симптомов: перилобулярный паттерн, линейные участки консолидации; фиброзные тяжи, параллельные плевре; симптом ободка / обратного ободка, Сочетание признаков – одновременное наличие консолидации и «матового стекла», сопоставимых по объему

\* Статистическая значимость различий между группами 1–3

\*\* Статистическая значимость различий между группами 1–3 и 2–3

† Статистическая значимость различий между группами 1–2 и 1–3

прямую статистически значимую, хотя и слабую ( $\chi^2$  7,165, коэффициент сопряженности 0,270,  $p < 0,001$ ), связь с увеличением объема изменений в легких.

Частота встречаемости КТ-признаков в большинстве случаев межгрупповых различий не имела (табл. 2). В частности, дилатация бронхов на КТ<sub>перв</sub> визуализировалась статистически значимо ( $p < 0,01$ ) чаще среди пациентов группы

тяжелой COVID-19, и ее наличие было статистически значимо ( $p < 0,01$ ) связано с клиническим ухудшением состояния пациентов ( $n = 5$ , 62,5%). У 3 (37,5%) пациентов данный КТ-признак сочетался с «матовым стеклом», у 1 (12,5%) – с консолидацией, у 4 (50,0%) – с сочетанным паттерном. Средний объем изменений в легких у пациентов с дилатацией бронхов на КТ<sub>перв</sub> составил  $65,6 \pm 12,9\%$ .

При проведении динамической КТ встречаемость КТ-симптомов имела несколько другие значения. В группе тяжелой COVID-19 по сравнению с пациентами других групп статистически значимо ( $p < 0,01$ ) чаще визуализировался симптом «булыжной мостовой». Дилатацию бронхов выявляли статистически значимо ( $p < 0,001$ ) чаще среди пациентов группы с тяжелой степенью заболевания по сравнению с пациентами с легкой степенью и у больных группы среднетяжелой COVID-19 по сравнению с легкой. КТ-картина организующейся пневмонии в исходе COVID-19 определялась только у пациентов в группах среднетяжелого и тяжелого течения заболевания.

Мы предположили, что КТ-признаки, показавшие статистически значимые межгрупповые различия и/или связь с нарастанием тяжести течения COVID-19 у пациентов, могут быть использованы для предсказания клинического ухудшения состояния (табл. 3). Риск нарастания тяжести клинического состояния оказался в 15 раз выше у пациентов с увеличением объема повреждения легких. При этом если у пациента при поступлении распространность поражения легочной паренхимы превышала 50%, риск клинического ухудшения уменьшался практически на 90%. Подобная закономерность может объясняться изначально тяжелым состоянием этих пациентов. Шансы нарастания тяжести течения заболевания при наличии других КТ-симптомов статистически значимо не изменялись.

Объем поражения легочной паренхимы на КТ<sub>перв</sub> показал хорошую предсказательную способность клинического ухудшения с чувствительностью 87,5% и специфичностью 70,0% (рис. 3).

## Обсуждение

Проведенное исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, в связи с поступлением большинства пациентов в стационар на 6–7-е сутки от начала заболевания оценка рентгенологической картины на более ранней стадии COVID-19 была невозможна. Во-вторых, оценка объема поражения легочной паренхимы на КТ проводилась

**Таблица 3.** Предсказательная способность компьютерно-томографических характеристик для прогнозирования клинического ухудшения

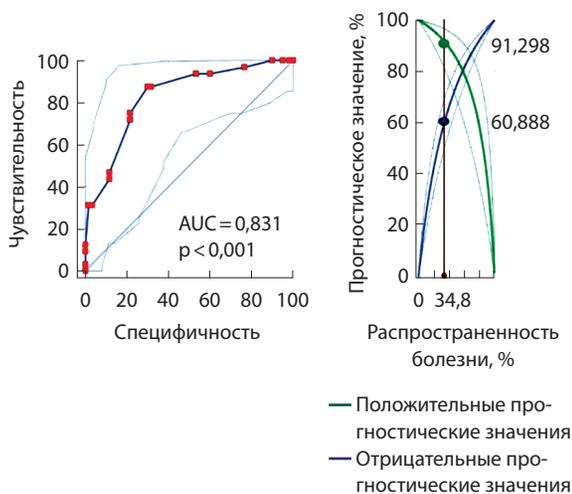
Параметр	Абсолютный риск	Относительный риск (95% ДИ)	Значение <i>p</i>	Отношение шансов (95% ДИ)	Значение <i>p</i>
Нарастание объема поражения	0,806	15,037 (4,9431–45,7427)	< 0,0001	73,19 (17,58–304,707)	< 0,0001
Объем поражения на КТ <sub>перв</sub> > 50%	0,492	0,1312 (0,03352–0,5134)	< 0,01	0,00713 (0,00156–0,325)	< 0,0001
Консолидация на КТ <sub>перв</sub>	0,364	0,6889 (0,3522–1,3476)	0,2763	0,576 (0,2211–1,499)	0,258
Дилатация бронхов на КТ <sub>перв</sub>	0,625	1,9444 (1,0458–3,6154)	0,0356	1,2667 (0,282–5,693)	0,7579
«Матовое стекло» на КТ <sub>перв</sub>	0,625	1,0417 (0,7424–1,4616)	0,8133	1,111 (0,4597–2,6858)	0,815

ДИ – доверительный интервал, КТ<sub>перв</sub> – компьютерная томография в 1-е сутки поступления в стационар

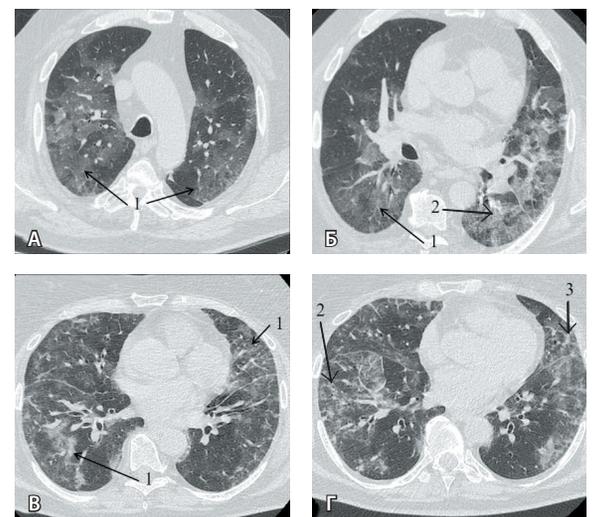
качественным методом, без использования программного обеспечения для количественной оценки распространенности изменений в легких, что несколько снижало точность измерения. В-третьих, набор пациентов выполнен без учета проводимой терапии. Степень влияния данного фактора оценить затруднительно в связи с отсутствием к настоящему моменту разработанного специфического метода лечения COVID-19.

Наше исследование проводилось без учета лабораторных показателей инфекционного процесса, поскольку КТ, предположительно, представляет собой наиболее чувствительный метод выявления инфекции SARS-CoV-2 на ранней стадии [7–9]. Однако при анализе изображений мы столкнулись с тем, что КТ не отражает в полной мере тяжесть течения COVID-19. Вероятнее всего, причина этой проблемы заключается в том, что всего три компьютерно-томографических

симптома – консолидация, «матовое стекло» и ретикулярный паттерн – отражают целый спектр патоморфологических процессов диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) [18], в то время как тяжесть ДАП патоморфологически наиболее точно выражается глубиной повреждения альвеолокапиллярного барьера, а не объемом вовлеченной в патологический процесс легочной паренхимы [18, 19]. Таким образом, становится понятно, что КТ не способна в полной



**Рис. 3.** ROC-анализ объема поражения легочной паренхимы на компьютерной томограмме в 1-е сутки исследования; AUC – area under curve (площадь под кривой)



**Рис. 4.** Демонстрация пациентов с различной клинической картиной на фоне сходных компьютерно-томографических симптомов. Распространенные двусторонние изменения по типу «матового стекла» (1), сочетающиеся с утолщением внутривидеолового (2) и междолькового (3) интерстиция: **А, Б** – пациент К., 71 год, группа тяжелой COVID-19, госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии, 14-е сутки заболевания. Дыхательная недостаточность II–III степени. Площадь поражения легочной паренхимы 70%; **В, Г** – пациентка Г., 74 года, группа среднетяжелой COVID-19, 15-е сутки заболевания. Дыхательная недостаточность I степени. Площадь поражения легочной паренхимы 70%



мере отразить тяжесть течения ДАП и, соответственно, COVID-19. Некоторые клинические наблюдения косвенно подтверждают данный тезис (рис. 4).

Анализ результатов первичной и динамической КТ показал, что частота встречаемости различных КТ-признаков и их распространенность у пациентов с COVID-19 согласуются с данными литературы [10, 12, 14, 20–26].

Мы отметили незначительную разницу во встречаемости организующейся пневмонии при динамической КТ между группами среднетяжелой и тяжелой COVID-19. Частота данного признака была статистически значимо (хоть и незначительно) выше ( $p < 0,05$ ) среди пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Подобной закономерности в других работах не описано, но можно предположить, что столь слабые статистически значимые различия, вероятнее всего, объясняются не только небольшим объемом выборки, но и более продолжительным течением заболевания у тяжелых пациентов. Именно поэтому к моменту проведения динамической КТ пролиферативные изменения (организующаяся фаза ДАП [22, 23]) у многих из них не проявились.

Данные литературы относительно прогностической значимости распространенности того или иного КТ-симптома неоднозначны. В работе Р. Луи и соавт. объем консолидации и распространенность симптома «бульжной мостовой» была статистически значимо больше у пациентов с тяжелой COVID-19 по сравнению с легкой формой заболевания [26]. Исследование F. Liu и соавт. показало значимость распространенности «матового стекла» для прогнозирования ухудшения клинического состояния пациентов. При этом наиболее часто встречающимся признаком в данном исследовании был сочетанный паттерн (одновременное наличие «матового стекла» и консолидации в любом соотношении) [27]. Отметим: в этом исследовании первичную и динамическую

КТ выполняли в среднем на 4-е и 8-е сутки заболевания соответственно. Тем не менее сравнение результатов приведенных исследований ограничено за счет различных сроков проведения КТ, а также разницы в критериях включения пациентов в исследование.

В ходе проведенного исследования мы получили новые данные о наличии стойкой взаимосвязи дилатации бронхов при КТ<sub>перв</sub> со степенью тяжести COVID-19, ухудшением клинического состояния и увеличением объема поражения легочной паренхимы. Возможно, наличие дилатации бронхов свидетельствует о более глубоком и распространенном повреждении легочной паренхимы, в том числе легочного интерстиция. По другой версии, дилатация бронхов может свидетельствовать о раннем начале пролиферативной фазы ДАП [18, 19]. Зафиксированные различия распространенности КТ-симптомов при динамическом исследовании, а также показанная связь дилатации бронхов и симптома «бульжной мостовой» на КТ<sub>повт</sub> со степенью тяжести заболевания и ухудшением клинического состояния обладают меньшей прогностической ценностью. Однако полученные данные задают вектор дальнейшего исследования клиничко-рентгенологической корреляции при COVID-19 и говорят о необходимости прицельного изучения группы пациентов с такими признаками.

## Заключение

Обобщив результаты нашего исследования, можно заключить, что данные КТ не коррелируют в полной мере с клиническими параметрами, что служит следствием самой патоморфологии ДАП. Это свидетельствует о том, что релевантное прогнозирование дальнейшего течения COVID-19 (в частности, на 6–7-е сутки заболевания) может быть сделано только с учетом клиничко-лабораторных параметров, значение которых подлежит дальнейшему изучению. ☞

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

А.Д. Струтынская – систематизация и статистическая обработка материала, интерпретация результатов исследования, написание текста; Д.С. Кошурников – сбор данных компьютерной томографии,

разработка дизайна исследования, редактирование текста; И.Е. Тюрин – разработка дизайна исследования, анализ результатов, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.А. Карнаушкина – концепция и дизайн исследования, сбор клинических данных, интерпретация результатов исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



## Литература / References

- Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf S, Schluger NW, Volpi A, Yim JJ, Martin IBK, Anderson DJ, Kong C, Altes T, Bush A, Desai SR, Goldin O, Goo JM, Humbert M, Inoue Y, Kauczor HU, Luo F, Mazzone PJ, Prokop M, Remy-Jardin M, Richeldi L, Schaefer-Prokop CM, Tomiyama N, Wells AU, Leung AN. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2020;296(1):172–180. doi: 10.1148/radiol.2020201365.
- Li L, Qin L, Xu Z, Yin Y, Wang X, Kong B, Bai J, Lu Y, Fang Z, Song Q, Cao K, Liu D, Wang G, Xu Q, Fang X, Zhang S, Xia J, Xia J. Using Artificial Intelligence to Detect COVID-19 and Community-acquired Pneumonia Based on Pulmonary CT: Evaluation of the Diagnostic Accuracy. *Radiology*. 2020;296(2):E65–E71. doi: 10.1148/radiol.2020200905.
- Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus – An updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis*. 2020;94:119–124. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.071.
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32–E40. doi: 10.1148/radiol.2020200642.
- Nair A, Rodrigues JCL, Hare S, Edey A, Devaraj A, Jacob J, Johnstone A, McStay R, Denton E, Robinson G. A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol*. 2020;75(5):329–334. doi: 10.1016/j.crad.2020.03.008.
- Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020;296(2):E41–E45. doi: 10.1148/radiol.2020200343.
- Revel MP, Parkar AP, Prosch H, Silva M, Sverzellati N, Gleeson F, Brady A; European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). COVID-19 patients and the radiology department – advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). *Eur Radiol*. 2020;30(9):4903–4909. doi: 10.1007/s00330-020-06865-y.
- Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, Henry TS, Kanne JP, Kligerman S, Ko JP, Litt H. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200152. doi: 10.1148/ryct.2020200152.
- Sánchez-Oro R, Torres Nuez J, Martínez-Sanz G. Radiological findings for diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia (COVID-19). *Med Clin (Barc)*. 2020;155(1):36–40. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2020.03.004.
- Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, Liu X, Huang M, Liao Y, Li S. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol*. 2020;30(8):4407–4416. doi: 10.1007/s00330-020-06817-6.
- Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezaezhad A, Reddy S, Myers L. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(5):1078–1082. doi: 10.2214/AJR.20.22969.
- Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, Diao K, Lin B, Zhu X, Li K, Li S, Shan H, Jacobi A, Chung M. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020;295(3):200463. doi: 10.1148/radiol.2020200463.
- Chen H, Ai L, Lu H, Li H. Clinical and imaging features of COVID-19. *Radiol Infect Dis*. 2020;7(2):43–50. doi: 10.1016/j.rjrid.2020.04.003.
- Zhang B, Zhang J, Chen H, Yang K, Zhang S. Unmatched clinical presentation and chest CT manifestation in a patient with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(4):871–873. doi: 10.21037/qims.2020.03.12.
- Hu X, Chen J, Jiang X, Tao S, Zhen Z, Zhou C, Wang J. CT imaging of two cases of one family cluster 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia: inconsistency between clinical symptoms amelioration and imaging sign progression. *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(2):508–510. doi: 10.21037/qims.2020.02.10.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Интернет]. Версия 10 (08.02.2021). Доступно на: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%B-C%20%D0%B5%D0%BD%D0%B-D%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.10%29-08.02.2021\\_%281%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%B-C%20%D0%B5%D0%BD%D0%B-D%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf). [Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodological recommendations: prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) [Internet]. v. 10 (2021 Feb 8). Russian. Available from: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%B-C%20%D0%B5%D0%BD%D0%B-D%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.10%29-08.02.2021\\_%281%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%B-C%20%D0%B5%D0%BD%D0%B-D%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf)].
- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697–722. doi: 10.1148/radiol.2462070712.
- Leslie KO. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *J Clin Pathol*. 2009;62(5):387–401. doi: 10.1136/jcp.2008.059782.
- Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics*. 2013;33(7):1951–1975. doi: 10.1148/rg.337130057.
- Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*. 2020;296(2):E113–E114. doi: 10.1148/radiol.2020200527.
- Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, Hu Q, Xia L. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol*. 2020;30(6):3306–3309. doi: 10.1007/s00330-020-06731-x.
- Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, Zheng D, Wang J, Hesketh RL, Yang L, Zheng C. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715–721. doi: 10.1148/radiol.2020200370.
- Liang T, Liu Z, Wu CC, Jin C, Zhao H, Wang Y, Wang Z, Li F, Zhou J, Cai S, Liang Y, Zhou H, Wang X, Ren Z, Yang J. Evolution of CT findings in patients with mild COVID-19 pneumonia. *Eur Radiol*. 2020;30(9):4865–4873. doi: 10.1007/s00330-020-06823-8.
- Wang J, Xu Z, Wang J, Feng R, An Y, Ao W, Gao Y, Wang X, Xie Z. CT characteristics of patients infected with 2019 novel corona-



virus: association with clinical type. *Clin Radiol.* 2020;75(6):408–414. doi: 10.1016/j.crad.2020.04.001.

25. Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D, Chen B, Zhang Z, Guan W, Ling Z, Jiang R, Hu T, Ding Y, Lin L, Gan Q, Luo L, Tang X, Liu J. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur*

*J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(5):1275–1280. doi: 10.1007/s00259-020-04735-9.

26. Lyu P, Liu X, Zhang R, Shi L, Gao J. The Performance of Chest CT in Evaluating the Clinical Severity of COVID-19 Pneumonia: Identifying Critical Cases Based on CT Characteristics. *Invest Radiol.* 2020;55(7):412–421. doi: 10.1097/RLI.0000000000000689.

27. Liu F, Zhang Q, Huang C, Shi C, Wang L, Shi N, Fang C, Shan F, Mei X, Shi J, Song F, Yang Z, Ding Z, Su X, Lu H, Zhu T, Zhang Z, Shi L, Shi Y. CT quantification of pneumonia lesions in early days predicts progression to severe illness in a cohort of COVID-19 patients. *Theragnostics.* 2020;10(12):5613–5622. doi: 10.7150/thno.45985.

## Evaluation of an association of radiological findings and severity of the disease in patients with the new coronavirus infection (COVID-19)

A.D. Strutynskaya<sup>1</sup> • D.S. Koshurnikov<sup>2</sup> • I.E. Tyurin<sup>1</sup> • M.A. Karnaushkina<sup>3</sup>

**Rationale:** Interpretation of lung abnormalities identified by computed tomography (CT) in patients with COVID-19 could be controversial in some cases. At present, there is no highly reliable algorithm for assessment and prediction of the disease course based on CT findings.

**Aim:** To identify an association of the radiological findings in COVID-19 and its clinical manifestations.

**Materials and methods:** This observational retrospective cohort study included 92 patients, categorized into three groups according to their clinical severity (mild COVID-19 29 patients, moderate COVID-19 33 patients, and severe COVID-19 30 patients). Chest CT was performed in all patients at admittance to the hospital and at day 10 of their hospital stay.

**Results:** Almost all patients with severe COVID-19 (28 patients, 96.6%) demonstrated an increase in the damaged lung parenchyma volume at the second CT. The risk of clinical deterioration in these patients was 15.037-fold higher, compared to that in the patients with a stable volume of lung lesions. The area of pulmonary lesions at the first CT demonstrated its good prognostic ability (ROC area under the curve 0.831, sensitivity 87.5%,

specificity 70.0%,  $p < 0.001$ ) to predict clinical deterioration. The presence of bronchial dilation in the total patient group significantly ( $p < 0.01$ ) correlated with an increase of the pulmonary lesion area. Clinical deterioration was found in 5 patients (62.5%) with bronchial dilatation.

**Conclusion:** CT patterns in COVID-19 patients do not always correlate with clinical severity of the disease. Therefore, lung CT cannot be used for prediction of the COVID-19 course as a single method without clinical and laboratory assessments.

**Key words:** COVID-19, novel coronavirus infection, computed tomography, viral pneumonia

**For citation:** Strutynskaya AD, Koshurnikov DS, Tyurin IE, Karnaushkina MA. Evaluation of an association of radiological findings and severity of the disease in patients with the new coronavirus infection (COVID-19). *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(2):171–178. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-028.

Received 28 April 2021; revised 20 May 2021; accepted 21 May 2021; published online 8 June 2021

**Anastasia D. Strutynskaya** – Postgraduate Student, Chair of Roentgenology and Radiology, Faculty of Surgery<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9325-5587>

✉ 2/1–1 Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 680 05 99.

E-mail: [strutynskaya@yandex.ru](mailto:strutynskaya@yandex.ru)

**Dmitry S. Koshurnikov** – MD, PhD, Head of Department of Roentgenology<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7024-9560>

**Igor E. Tyurin** – MD, PhD, Head of Chair of Roentgenology and Radiology, Faculty of Surgery<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>

**Maria A. Karnaushkina** – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine with a Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseev<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Authors' contributions

A.D. Strutynskaya, systematization and statistical analysis, interpretation of the study results, text writing; D.S. Koshurnikov, computed tomography data collection, the study concept and design, text editing; I.E. Tyurin, the study concept and design, analysis of the results, text editing, approval of the final version of the manuscript; M.A. Karnaushkina, the study concept and design, clinical data collection, interpretation of the study results, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1–1 Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russian Federation

<sup>2</sup>Hospital for War Veterans No. 3; 4 Startovaya ul., Moscow, 129336, Russian Federation

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya ul., Moscow, 117198, Russian Federation

