

## Предикторы неблагоприятного течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне

Тепляков А.Т.<sup>1</sup>, Яковлев А.В.<sup>2</sup>, Шилов С.Н.<sup>2</sup>, Яковлева Н.Ф.<sup>2</sup>, Березикова Е.Н.<sup>2</sup>, Гракова Е.В.<sup>1</sup>, Копьева К.В.<sup>1</sup>, Маянская С.Д.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук  
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)  
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>3</sup> Казанский государственный медицинский университет (КГМУ)  
Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Изучить взаимосвязь обструктивных нарушений дыхания во сне с развитием дисфункции правого желудочка (ПЖ) и легочной гипертензии, а также с риском неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 86 мужчин со среднетяжелой и тяжелой формами синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) (с индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) более 15 в час). Все пациенты имели абдоминальное ожирение и артериальную гипертензию. При включении в исследование всем больным выполнено полисомнографическое исследование, а также эхокардиография по стандартному протоколу с дополнительной оценкой фракционного изменения площади и индекса работы миокарда правого желудочка ( $\Delta$ СПЖ и ИРМПЖ), определено содержание предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) выполняли после включения в исследование и через 12 мес наблюдения. В зависимости от характера течения ХСН за период наблюдения, ретроспективно, пациенты были разделены на две группы: с неблагоприятным ( $n = 33$ ) и благоприятным ( $n = 53$ ) прогнозом.

**Результаты.** Выявлена значимая взаимосвязь между ИАГ и  $\Delta$ СПЖ, ИРМПЖ, ТШХ, уровнем NT-proBNP. На основании результатов однофакторного корреляционного анализа установлено, что  $\Delta$ СПЖ (отношение шансов (ОШ) 2,51; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 2,42–3,24;  $p = 0,0009$ ), NT-proBNP 1,92; 95%-й ДИ 1,32–2,78;  $p = 0,003$ ), ИАГ (ОШ 3,93; 95%-й ДИ 2,87–4,11;  $p = 0,018$ ) были предикторами неблагоприятного течения ХСН. При проведении многофакторного анализа установлено, что независимым предиктором неблагоприятного течения ХСН являлся ИАГ (ОШ 3,49; 95%-й ДИ 2,17–11,73;  $p = 0,0008$ ), при этом добавление NT-proBNP улучшало стратификацию риска неблагоприятного течения ХСН (ОШ 4,66; 95%-й ДИ 3,87–13,11;  $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** Фракционное изменение площади ПЖ  $\Delta$ СПЖ можно рассматривать в качестве неинвазивного маркера для определения формирующейся правожелудочковой дисфункции и прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с сохраненной ФВ ЛЖ и СОАС. При этом комбинированное использование эхокардиографического ( $\Delta$ СПЖ) и лабораторного (NT-proBNP) маркеров позволяет улучшить стратификацию риска прогрессирования ХСН.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ во сне, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, правожелудочковая дисфункция, легочная гипертензия.

✉ Яковлев Алексей Владимирович, e-mail: alex-yak-card@mail.ru

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина” г. Новосибирск» (протокол № 27 от 16.04.2018).

**Для цитирования:** Тепляков А.Т., Яковлев А.В., Шилов С.Н., Яковлева Н.Ф., Березикова Е.Н., Гракова Е.В., Копьева К.В., Маянская С.Д. Предикторы неблагоприятного течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (2): 102–112. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-102-112>.

## Predictors of an adverse course of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea syndrome

**Tepliyakov A.T.<sup>1</sup>, Yakovlev A.V.<sup>2</sup>, Shilov S.N.<sup>2</sup>, Yakovleva N.F.<sup>2</sup>, Berezikova E.N.<sup>2</sup>, Grakova E.V.<sup>1</sup>, Kopeva K.V.<sup>1</sup>, Mayanskaya S.D.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences 111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Novosibirsk State Medical University (NSMU) 52, Krasniy Pr., Novosibirsk, 630091, Russian Federation*

<sup>3</sup> *Kazan State Medical University (KSMU) 49, Butlerov Str., Kazan, 420012, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Aim.** To study the relationship of obstructive respiratory disorders during sleep with subclinical development of right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension, as well as with the risk of an adverse course of chronic heart failure (CHF) with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF).

**Materials and methods.** The study included 86 men with moderate and severe forms of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) (with an apnea/hypopnea index (AHI) > 15 per hour). All patients had abdominal obesity and hypertension. Upon inclusion in the study, all patients underwent polysomnography and echocardiography according to the standard protocol with an additional assessment of the fractional area change in the right ventricular myocardium ( $\Delta$ SRV) and the right ventricular stroke work index (RVSWI). Also, the content of the N-terminal brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) in the blood serum was determined by enzyme immunoassay analysis. A six-minute walk test (6MWT) was performed after inclusion in the study and after 12 months of follow-up. Depending on the course of CHF during the follow-up, retrospectively, the patients were divided into 2 groups: with an unfavorable ( $n = 33$ ) and favorable ( $n = 53$ ) prognosis.

**Results.** A significant relationship between AHI and  $\Delta$ SRV, RVSWI, NT-proBNP, and 6MWT was revealed. Based on the results of one-way correlation analysis, it was found that  $\Delta$ SRV (odds ratio (OR) 2.51; 95% confidence interval (CI) 2.42–3.24;  $p = 0.0009$ ), NT-proBNP (OR 1.92; 95% CI 1.32–2.78;  $p = 0.003$ ), and AHI (OR 3.93; 95% CI 2.87–4.11;  $p = 0.018$ ) were predictors of an adverse course of CHF. In a multivariate analysis, it was found that AHI was an independent predictor of an adverse course of CHF (OR 3.49; 95% CI 2.17–11.73;  $p = 0.0008$ ), while the addition of NT-proBNP improved risk stratification of an adverse course of CHF (OR 4.66; 95% CI 3.87–13.11;  $p < 0.0001$ ).

**Conclusion.** The fractional area change in the right ventricular myocardium ( $\Delta$ SRV) can be considered as a non-invasive marker for determining the emerging right ventricular dysfunction and predicting adverse cardiovascular events in patients with preserved LVEF and OSAS. Moreover, the combined use of echocardiographic ( $\Delta$ SRV) and laboratory (NT-proBNP) markers can improve risk stratification of CHF progression.

**Key words:** obstructive sleep apnea syndrome, chronic heart failure with preserved ejection fraction, right ventricular dysfunction, pulmonary hypertension.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**Conformity with the principles of ethics.** All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at the Clinical Hospital “Russian Railways – Medicine”, Novosibirsk (Protocol No. 27 of 16.04.2018).

**For citation:** Teplyakov A.T., Yakovlev A.V., Shilov S.N., Yakovleva N.F., Berezikova E.N., Grakova E.V., Kopeva K.V., Mayanskaya S.D. Predictors of an adverse course of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (2): 102–112. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-102-112>.

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром обструктивного апноэ во сне является метаболическим синдромом, ассоциированным с абдоминальным ожирением и повышенным риском кардиоваскулярных осложнений. В ряде крупных, клинически контролируемых, проспективных исследований продемонстрирована взаимосвязь синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) с артериальной гипертензией и нарушениями сердечного ритма и проводимости, а также повышенным риском внезапной сердечной смерти в ночное время [1–5].

Значимость проблемы СОАС определяется его весьма широкой распространенностью, высокой частотой тяжелых метаболических, кардиопульмональных осложнений и смертностью [6, 7]. Так, в США наблюдается более 40 млн пациентов с нарушениями сна, из них около 10 млн страдают СОАС [8]. В России точные данные по эпидемиологии СОАС отсутствуют, но, учитывая высокую распространенность основных факторов риска этого синдрома – ожирения, курения, заболеваний щитовидной железы, можно предположить достаточно высокую распространенность данного синдрома и в российской популяции.

Одним из важных звеньев патогенеза синдрома апноэ во сне является перегрузка правых отделов сердца вследствие периодического повышения внутрибрюшного давления в период апноэ. Другим важным патогенетическим механизмом является формирование легочной гипертензии на фоне интермиттирующей ночной гипоксемии, приводящей к гиперактивации симпатической нервной системы, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитию эндотелиальной дисфункции с повышенной экспрессией эндотелина-1 и активацией механизма гипоксической вазоконстрикции мелких легочных артерий [9, 10].

Кроме того, эндотелиальная дисфункция, вызванная ацидозом сосудистой стенки, спрово-

ждается гиперэкспрессией вазоконстрикторов: тромбоксана А<sub>2</sub>, эндотелина-1, ингибированием продукции вазодилататоров – оксида азота и простаглицлина [11]. Показано, что при СОАС за эпизодом апноэ следует период гипервентиляции с характерным для него нарастанием отрицательного давления в грудной клетке и увеличением венозного притока к правому желудочку, что приводит впоследствии к дилатации нижней полой вены, правого предсердия, гипертрофии миокарда правого желудочка и активации мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [12, 13]. Возможно, именно эти факторы инициируют появление и прогрессирование глобальной дисфункции правого желудочка и легочной гипертензии.

Однако сложность трактовки дисфункции правого желудочка, механизмов прогрессирования легочной гипертензии в качестве прогностических факторов СОАС заключается в том, что этот синдром часто сочетается с другими факторами риска сердечно-сосудистой патологии, в частности с ожирением, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией, хронической обструктивной болезнью легких, портальной гипертензией [14, 15]. Поэтому в кардиологической практике использование современных подходов к мультифакториальной стратификации риска кардиоваскулярных осложнений для выбора оптимальной патогенетической терапии имеет существенные преимущества перед оценкой отдельных параметров, таких как функциональный класс легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) (согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)), или тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). Влияние обструктивных нарушений дыхания во сне на сердечно-сосудистую систему опосредуется целым рядом факторов. Поэтому для детальной оценки этого влияния и выработки конкретных подходов к профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений синдрома апноэ необходимо проведение хорошо спланированных клинических исследований.

Предполагают, что увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы связано с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также со снижением чувствительности почек к предсердному и мозговому натрийуретическому пептидам [3]. Все эти нейрогуморальные расстройства ведут к патологическому ремоделированию микроциркуляторного русла малого круга кровообращения, способствуя прогрессированию дисфункции правого желудочка и легочной гипертензии. Действие перечисленных патогенетических факторов способствует формированию, в итоге, хронического легочного сердца.

До настоящего времени нет полной ясности, что является основной причиной инициации и прогрессирования легочной гипертензии при синдроме обструктивного апноэ во сне: собственно периодические эпизоды остановок дыхания во сне или выраженность сопряженной с ними хронической артериальной гипоксемии. Вместе с тем оценка субклинической правожелудочковой дисфункции и легочной гипертензии представляется важной инновационной стратегией ранней персонализированной диагностики, профилактики и лечения различной кардиоваскулярной патологии, а также полезным инструментом для оценки эффективности используемой патогенетической терапии [16].

Цель – изучить взаимосвязь обструктивных нарушений дыхания во сне с субклиническим развитием дисфункции правого желудочка и легочной гипертензии, а также с риском неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом «Клиническая больница “РЖД-Медицина” г. Новосибирск» (протокол № 27 от 16.04.2018). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В последнем приняли участие мужчины, соответствующие представленным ниже критериям включения/исключения из исследования.

Критерии включения в исследование: 1) средне-тяжелая и тяжелая формы СОАС (с индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) более 15 в час); 2) артериальная гипертензия (включая пациентов со стабилизацией артериального давления (АД) на фоне медикаментозной гипотензивной терапии); 3) абдоминальное ожирение, окружность талии (ОТ)  $\geq 92$  см, индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Критерии исключения: 1) первичная легочная гипертензия; 2) тромбоэмболия легочной артерии в

анамнезе с высокой легочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке  $\geq 45$  мм рт. ст.); 3) тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких; 4) поражения клапанного аппарата сердца (недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов  $\geq$  II степени); 5) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; 6) ишемическая болезнь сердца (ИБС); 7) хроническая форма фибрилляции предсердий; 8) декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ); 9) патология щитовидной железы, выраженная почечная (СКД-ЕПІ менее 30 мл/мин/м<sup>2</sup>) и печеночная недостаточность; 8) отказ от участия в исследовании.

Для диагностики СОАС у всех пациентов проводилось полисомнографическое исследование ночного сна с использованием диагностической системы Somnolab2PSG (Weinmann, Германия). Тяжесть обструктивных нарушений дыхания во сне оценивалась по ИАГ, в исследование включались пациенты со среднетяжелой (14 < ИАГ < 30 в час) и тяжелой (ИАГ  $\geq 30$  в час) формами СОАС. Также по результатам полисомнографического исследования оценивался уровень средней ночной сатурации (SPO<sub>2</sub>cp.), индекс десатурации, наличие нарушений сердечного ритма в ночной период времени. Всем включенным в исследование пациентам проводили ТШХ; определение содержания предшественника (NT-proBNP в сыворотке в условиях *in vitro* выполняли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием реактивов NTproBNP-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия) на анализаторе Multiskan FC (КНР).

В исследование включены 86 мужчин со средне-тяжелой и тяжелой формами СОАС (ИАГ более 15 в час), средний возраст 52 [31,0; 78,0] года. У всех включенных в исследование пациентов диагностировано абдоминальное ожирение (ОТ более 92 см), ИМТ превышал 30 кг/м<sup>2</sup>. Во всех случаях имела место артериальная гипертензия, но на фоне оптимально подобранной медикаментозной гипотензивной терапии на момент включения в исследование у пациентов были достигнуты целевые уровни АД. У 33,7% больных ( $n = 29$ ) диагностирована ХСН функционального класса (ФК) I (по NYHA), у 39,5% ( $n = 34$ ) – ХСН ФК II (по NYHA), в остальных случаях ( $n = 23$ ) дистанция ТШХ была выше 550 м. При этом уровни NT-proBNP во всех случаях превышали референсные значения более 125 пг/мл.

Через 12 мес проспективного наблюдения ретроспективно, в зависимости от характера течения ХСН, пациенты были разделены на две группы.

В 1-ю группу ( $n = 33$ ) вошли пациенты с неблагоприятным течением ХСН, во 2-ю ( $n = 53$ ) – с благоприятным течением патологии. Критериями неблагоприятного течения ХСН являлись госпитализация по поводу декомпенсации ХСН или прогрессирование патологии по данным ТШХ (с переходом в более тяжелый функциональный класс по NYHA).

Клинико-демографическая характеристика обследованных больных с синдромом обструктивного апноэ во сне на момент включения в исследование представлена в табл. 1. По основным характеристикам группы были сопоставимы, однако с неблагоприятным течением ХСН был ассоциирован более высокий показатель ИАГ ( $p = 0,0001$ ) и уровень NT-proBNP ( $p = 0,024$ ).

Эхокардиография проводилась всем пациентам по стандартному протоколу на аппарате EPIQ (Philips Ultrasound Inc., США). Оценивались следующие параметры: размеры левых и правых камер сердца, ФВ ЛЖ (по Симпсону), индекс массы миокарда ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, толщина стенок левого и правого желудочков, систолическое давление в легочной артерии (определялась расчетным методом по степени трикуспидальной регургитации с помощью непрерывно-вол-

нового метода). Оценка глобальной систолической дисфункции правого желудочка (ПЖ) осуществлялась также посредством анализа фракционных изменений площади ПЖ и индекса работы миокарда ПЖ. Фракционное изменение площади ПЖ рассчитывалось по формуле  $\Delta\text{СПЖ} = 100 \times (\text{КДП} - \text{КСП} / \text{КДП})$ , где КДП – конечно-диастолическая площадь ПЖ; КСП – конечно-систолическая площадь ПЖ. Индекс работы миокарда правого желудочка (ИРМ-ПЖ – индекс функции миокарда правого желудочка, индекс Тея) рассчитывался как соотношение суммы времени изоволюмического расслабления (IVR) и изоволюмического сокращения (IVCT) ко времени выброса:  $\text{ИРМПЖ} = (\text{IVR} + \text{IVCT}) / \text{ЕТ}$  (в норме  $0,28 \pm 0,04$ ).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ Statistica 10.0 и Medscale 11.5.0.0. Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых количественных переменных использовали критерий Манна – Уитни, для сравнения двух зависимых – критерий Вилкоксона. Количественные данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ . Качественные данные представляли в виде процентов и абсолютных значений.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов			
Показатель	Группа 1, $n = 33$	Группа 2, $n = 53$	$p$
Возраст, годы, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	52 [33; 71]	50 [31; 78]	0,717
Индекс массы тела, $кг/м^2$ , $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	36,1 [30,1; 74,8]	36,8 [30,06; 77,2]	0,268
ИАГ, ч, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	46,0 [20,6; 85]	27,0 [14,0; 98,0]	<b>0,0001</b>
$SpO_2$ ср., %, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	92 [83; 95,5]	93 [76; 96]	0,148
Индекс десатурации, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	44,8 [13,0; 85]	27,5 [4; 78]	0,0005
ХСН ФК I (NYHA), $n$ (%)	8 (24,2)	21 (39,6)	0,142
ХСН ФК II (NYHA), $n$ (%)	15 (45,5)	19 (35,8)	0,069
NT-proBNP, пг/мл	338 [168; 678]	278 [177; 815]	<b>0,024</b>
Согласно ВОЗ:			
ФК ЛАГ 1-й степени, $n$ (%)	12 (36,4)	29 (54,7)	0,097
ФК ЛАГ 2-й степени, $n$ (%)	11 (33,3)	18 (33,9)	0,058
ФК ЛАГ 3-й степени, $n$ (%)	1 (3,0)	4 (7,5)	0,105
Тест 6-минутной ходьбы, м, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	416 [318; 634]	527 [318; 640]	0,014
САД ср., мм рт. ст., $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	132 [128; 138]	134 [128; 136]	0,376
ДАД ср., мм рт. ст., $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	88 [75; 94]	88 [78; 95]	0,431
ХОБЛ, $n$ (%)	9 (27,3)	13 (24,5)	0,345
Курение, $n$ (%)	12 (36,4)	15 (28,3)	0,877
Дислипидемия, $n$ (%)	17 (51,5)	23 (43,4)	0,453
Сахарный диабет, $n$ (%)	6 (18,2)	9 (17,0)	0,120
ЖЭС (II–III по Lown), $n$ (%)	8 (24,2)	13 (24,5)	0,245
Фибрилляция предсердий, $n$ (%)	7 (21,2)	9 (17,0)	0,654

Примечание. ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ (по данным полисомнографии),  $SpO_2$  ср. – средняя ночная сатурация (по данным полисомнографии), ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, САД ср. – среднесуточное систолическое артериальное давление по данным СМАД, ДАД ср. – среднесуточное диастолическое артериальное давление по данным СМАД, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Для анализа качественных признаков использовали таблицы сопряженности с расчетом критерия  $\chi^2$  Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера.

Сравнение частот наступления неблагоприятных событий в группах проводили с помощью построения кривых Каплана – Мейера, для сравнения двух кривых использовали лог-ранговый критерий. Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек применяли однофакторный анализ, для выявления независимых предикторов – метод многофакторного анализа с расчетом отношения шансов (ОШ). Для определения «точки отсечения» – cut off предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий использовали ROC-анализ с расчетом AUC (площади под кривой). Критический

уровень значимости  $p$  для всех процедур анализа принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении корреляционного анализа на этапе включения в исследование выявлена взаимосвязь ИАГ с ИМТ ( $r = 0,362$ ;  $p = 0,0006$ ), объемом левого предсердия ( $r = 0,570$ ;  $p < 0,00001$ ),  $\Delta$ СПЖ ( $r = -0,527$ ;  $p < 0,00001$ ), ИРМПЖ ( $r = -0,377$ ;  $p = 0,0003$ ), NT-proBNP ( $r = 0,611$ ;  $p < 0,00001$ ), ТШХ ( $r = -0,511$ ;  $p < 0,00001$ ).

По основным структурно-функциональным эхокардиографическим параметрам ЛЖ группы были сопоставимы. Выявлены значимые ассоциации показателей функции ПЖ –  $\Delta$ СПЖ ( $p = 0,031$ ) и ИРМПЖ ( $p = 0,022$ ) – с неблагоприятным клиническим течением ХСН (табл. 2).

Таблица 2

Эхокардиографическая характеристика пациентов на момент включения в исследование			
Показатель	Группа 1, $n = 33$	Группа 2, $n = 53$	$p$
Левое предсердие, мм, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	58 [55; 66]	5,5 [5,3; 6,0]	0,051
Фракция выброса ЛЖ, %, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	58 [51; 66]	58 [52; 62]	0,902
КДР ЛЖ, мм, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	62 [56; 69]	58 [55; 63]	0,051
Межжелудочковая перегородка, мм, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	13 [12; 14]	12 [11; 14]	0,195
Задняя стенка ЛЖ, мм, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	11 [10; 12]	11 [10; 12]	0,330
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup> , $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	114 [91,5; 134,5]	113 [98; 139]	0,811
Диастолическая дисфункция, $n$ (%)	17 (51,5)	18 (34,0)	0,107
Объем левого предсердия, см <sup>2</sup> , $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	20,8 [18,8; 22,8]	18,4 [16,2; 22,6]	0,057
$\Delta$ СПЖ, %, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	40 [35; 47]	44 [40; 47]	<b>0,031</b>
ИРМПЖ, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	0,25 [0,22; 0,25]	0,25 [0,24; 0,26]	<b>0,022</b>
СДПЖ, мм рт. ст., $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	30 [24; 41]	28 [21; 37]	0,321
ТПСПЖ, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	5,0 [4,0; 6,0]	4,0 [4,0; 5,0]	0,186
КДР правого желудочка, мм, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	26 [21; 36]	29 [20; 33]	0,608

Примечание. ЛЖ – левый желудочек, КДР – конечный диастолический размер,  $\Delta$ СПЖ – фракционное изменение площади правого желудочка, ИРМПЖ – индекс работы миокарда правого желудочка, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка.

Терапия, принимаемая пациентами на момент включения в исследование, была оптимальной и соответствовала современным рекомендациям [17]. По применению основных групп препаратов, используемых для лечения АГ и ХСН, группы были сопоставимы (табл. 3).

Таблица 3

Терапия, принимаемая пациентами на момент включения в исследование, $n$ (%)			
Группа препаратов	Группа 1, $n = 33$	Группа 2, $n = 53$	$p$
Ингибиторы АПФ	20 (60,6%)	33 (62,3%)	0,581
Бета-блокаторы	22 (66,6%)	32 (60,4%)	0,472
Диуретики	16 (48,5%)	26 (49%)	0,748
Антагонисты кальция	14 (42,4%)	20 (37,7%)	0,665
Антагонисты рецепторов к АТ <sub>2</sub>	17 (51,5%)	25 (47,2%)	0,678

При проведении однофакторного анализа установлено, что  $\Delta$ СПЖ (ОШ 2,51; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 2,42–3,24;  $p = 0,0009$ ), NT-proBNP (ОШ 1,92; 95%-й ДИ 1,32–2,78;  $p = 0,003$ ), ИАГ (ОШ 3,93; 95%-й ДИ 2,87–4,11;  $p = 0,018$ ), являлись предикторами неблагоприятного течения ХСН, тогда как ИРМПЖ (ОШ 2,53; 95%-й ДИ 1,98–4,08;  $p = 0,0009$ ) оказался незначимым предиктором (ОШ 1,08; 95%-й ДИ 0,98–1,17;  $p = 0,082$ ).

По данным ROC-анализа установлено, что «точкой отсечения» – cut off, характеризующей неблагоприятное течение ХСН, являлись величина ИАГ  $\geq 33,5$  эпизодов в час (чувствительность 75,8%, специфичность 67,9%, AUC – 0,732;  $p < 0,0001$ ),  $\Delta$ СПЖ  $\geq 18,6$  % (чувствительность 75,8%, специфичность 54,7%, AUC – 0,62;  $p = 0,047$ ) и NT-proBNP  $\geq 311$  пг/мл (чувствительность 63,6%, специфичность

73,6%, AUC – 0,645;  $p < 0,0001$ ). При сравнении ROC-кривых ИАГ оставался наиболее значимым предиктором прогрессирования ХСН ( $p = 0,007$ ) в сравнении с NT-proBNP и  $\Delta$ СПЖ (рис. 1).

Для выявления ассоциации более высокого ИАГ с неблагоприятным течением ХСН проведен анализ

по Каплану – Мейеру, больные разделены по уровню cut off: группа А ( $n = 38$ ) – менее 33,5, группа В ( $n = 48$ ) – более 33,5. По результатам анализа по Каплану – Мейеру (рис. 2) установлено, что частота неблагоприятного течения ХСН в группах статистически значимо различалась ( $p = 0,014$ ).

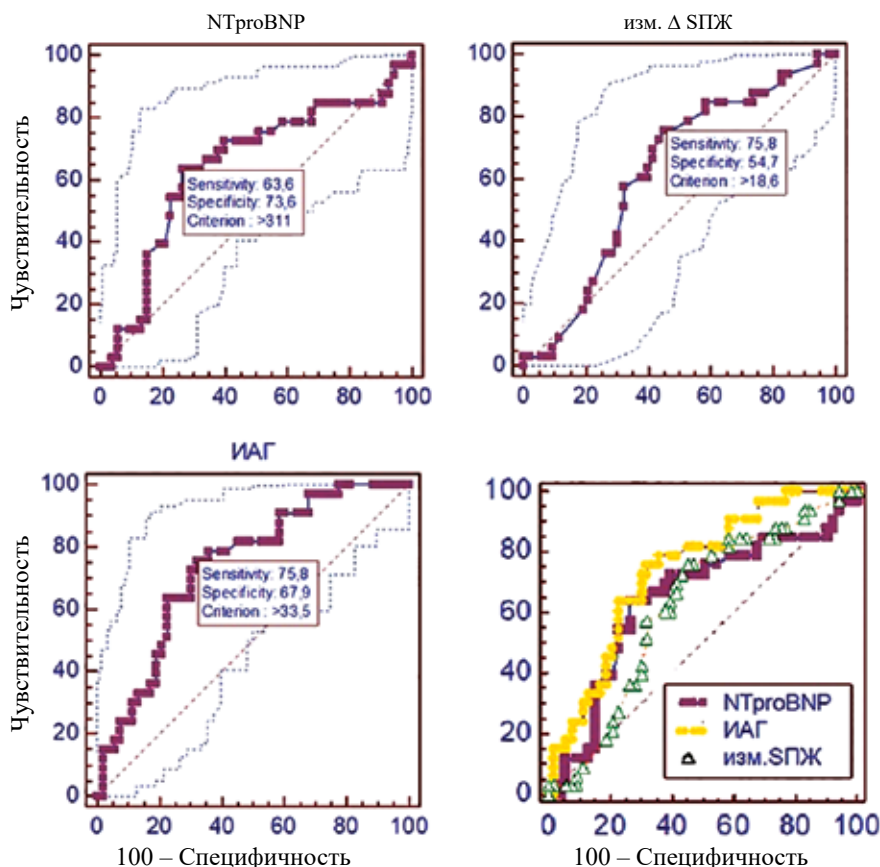


Рис. 1. Предикторы неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности (ROC-анализ): ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ (по данным полисомнографии), NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида,  $\Delta$ СПЖ – фракционное изменение площади правого желудочка (здесь и на рис. 2)

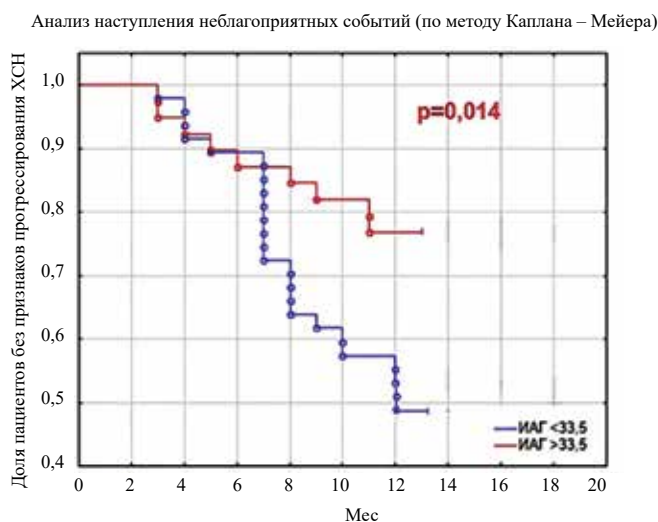


Рис. 2. Анализ частоты неблагоприятного течения ХСН в зависимости от индекса апноэ/гипопноэ Каплана – Мейера

Показано, что более высокий индекс апноэ/гипопноэ ассоциировался с более высокой частотой прогрессирования ХСН в течение 12 мес наблюдения.

При проведении многофакторного анализа с включением факторов риска прогрессирования ХСН (ИМТ, масса тела, ФВ ЛЖ, нарушения углеводного обмена, уровни NT-proBNP и др.) ИАГ оставался независимым предиктором неблагоприятного течения ХСН (ОШ 3,49; 95%-й ДИ 2,17–11,73;  $p = 0,0008$ ), добавление NT-proBNP значительно улучшало стратификацию риска неблагоприятного течения ХСН (ОШ 4,66; 95%-й ДИ 3,87–13,11;  $p < 0,0001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования выявлено наличие взаимосвязи между тяжестью обструктивных нарушений дыхания во сне, оцениваемой по ИАГ и эхокардиографическими ( $\Delta$ СПЖ, ИРМПЖ) параметрами правожелудочковой дисфункции, и уровнем NT-proBNP. Напротив, значимых корреляций вышеуказанных показателей с выраженностью ночной гипоксемии (показатель  $SPO_2$  ср.) не установлено. Это может указывать на ключевую патогенетическую роль в формировании правожелудочковой дисфункции при СОАС длительного избыточного повышения внутрибрюшного и внутригрудного давления в течение повторных эпизодов апноэ.

С этой точки зрения именно частота эпизодов апноэ, а не оксигенация крови, представляется основным фактором, определяющим дисфункцию правого желудочка и клиническое течение заболевания в целом. Значение хронической ночной гипоксемии, как фактора формирования механизма устойчивой легочной гипертензии, при этом отходит на второй план. Это согласуется с данными ряда уже опубликованных исследований [18, 19].

Как показал анализ полученных данных, тяжесть обструктивных нарушений дыхания во сне, основным параметром которой является ИАГ, достоверно коррелирует с неблагоприятным клиническим течением ХСН с сохраненной ФВ. Наиболее неблагоприятное течение отмечается у пациентов с тяжелой формой СОАС (ИАГ более 33,5 в час согласно анализу по Каплану – Мейеру). Это ассоциация, вероятно, обусловлена общностью целого ряда патогенетических звеньев синдрома обструктивного апноэ во сне и патогенеза классического сердечно-сосудистого континуума: гиперактивации симпатической нервной системы, оксидативного стресса, запуска системных воспалительных реакций. Наряду с этим статистический анализ не выявил значимых корреляций выраженности ночной гипоксемии (показатель  $SPO_2$  ср.) с характером клинического течения ХСН у

исследуемых пациентов, что еще раз может указывать на вторичную роль ночной гипоксемии, вызванной обструктивным апноэ, в формировании правожелудочковой дисфункции у этих пациентов.

Обращает на себя внимание отсутствие достоверных ассоциаций выраженности легочной гипертензии с характером клинического течения заболевания. Это, возможно, связано с методом оценки степени легочной гипертензии, который был выбран для данного исследования: оценка проводилась расчетным путем по степени трикуспидальной регургитации. При этом степень трикуспидальной регургитации могла быть опосредована в определенной мере собственно правожелудочковой дисфункцией. Для уточнения значения легочной гипертензии, как маркера клинического течения СОАС, необходимо рассмотреть по-видимому, другой, более точный вариант оценки данного параметра.

Вместе с тем результаты исследования продемонстрировали, что эхокардиографический параметр правожелудочковой дисфункции  $\Delta$ СПЖ и лабораторный маркер NT-proBNP являются независимыми предикторами неблагоприятного клинического течения ХСН с сохраненной ФВ и СОАС. Учитывая имеющуюся на данный момент в работах большинства исследователей патогенетическую концепцию о первоначальном поражении именно правых отделов сердца [20], полученные в нашем исследовании факты выглядят вполне логичными. Появление структурных и функциональных нарушений в работе правых отделов сердца может свидетельствовать о значительном по времени и силе предшествующем патогенетическом воздействии обструктивных нарушений дыхания во сне и сопровождаться соответствующей клинической картиной либо указывать на скорое ее появление. Маркеры правожелудочковой дисфункции при этом могут появляться значительно раньше соответствующих нарушений в работе левого желудочка и служить критерием тяжести синдрома и важным прогностическим признаком.

В ряде исследований показана прогностическая значимость различных форм легочной гипертензии в качестве маркера неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистой смертности больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями: приобретенными пороками сердца, ИБС, ХСН [20, 21]. Вместе с тем на данный момент времени вопросы формирования хронической легочной гипертензии и правожелудочковой дисфункции на фоне синдрома апноэ во сне, а также прогностическая роль этих нарушений мало изучены. Данные об эпидемиологии и распространенности легочной гипертензии при синдроме обструктивного апноэ во сне как в российской



популяции, так и в экономически развитых странах весьма противоречивы [18, 19, 22, 23].

Рядом исследователей считается доказанным факт повышения давления в легочной артерии при развитии обструктивного апноэ во время REM-фазы сна независимо от степени артериальной гипоксемии [24]. Кроме того, некоторые исследователи считают, что СОАС индуцирует развитие легочной гипертензии преимущественно или исключительно у больных ХОБЛ или при СОАС, ассоциированной с первичной легочной гипертензией [25–27].

В практическом плане появление маркеров правожелудочковой дисфункции может быть полезным при выборе терапевтической стратегии для этих пациентов, являясь сигналом к более агрессивной лечебной тактике с более ранним решением вопроса о начале аппаратной СИПАП-терапии. При этом выраженность ночной гипоксемии не показала столь значимых ассоциаций ни с маркерами правожелудочковой дисфункции, ни с характером клинического течения заболевания. Очевидно, что гипоксемия была опосредована обструктивными нарушениями дыхания во сне и носила вторичный характер.

С этих позиций при определении лечебной тактики предпочтительным выбором является аппаратная СИПАП-терапия, а не продленная ингаляция кислорода, что согласуется с существующими клиническими рекомендациями и согласительными документами [28, 29]. Безусловно, для уточнения прогностической роли отдельных показателей правожелудочковой дисфункции и более детального исследования патогенеза сердечно-сосудистых осложнений при СОАС перспективным представляется оценка данных эхокардиографических параметров в динамике при более продолжительном наблюдении этой категории пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования установлено наличие значимых корреляций между выраженностью обструктивных нарушений дыхания во сне и эхокардиографическими и лабораторными маркерами формирующейся правожелудочковой дисфункции у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне, что может указывать на важную патогенетическую роль этих нарушений в реализации сердечно-сосудистых осложнений при изучаемой патологии. При оценке клинического течения были выявлены взаимосвязи эхокардиографических ( $\Delta$ СПЖ) параметров правожелудочковой дисфункции и лабораторных (NT-proBNP) маркеров с неблагоприятным клиническим течением у данной категории пациентов.

Полученные данные позволяют оценивать данные маркеры в качестве независимых предикторов неблагоприятного клинического течения заболевания. В перспективе их можно использовать при стратификации клинического риска сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и определения лечебной тактики у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Butt M., Dwivedi G., Khair O., Lip G.Y.H. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.* 2010; 139: 7–16. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.05.021.
2. Чазова И.Е., Литвин А.Ю. Синдром обструктивного апноэ сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения. *Кардиология.* 2002; 11: 86–92.
3. Marin J.M., Agusti A., Villar I., Forner M., Nieto D., Carrizo S.J., Barbé F., Vicente E., Wei Y., Nieto F.J., Jelic S. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* 2012; 307 (20): 2169–2176. DOI: 10.1097/sa.0b013e31827f34f1.
4. Mentz R.J., Fiuzat M. Sleep-disordered breathing in patients with heart failure. *Heart Fail Clin.* 2014; 10 (2): 243–250. DOI: 10.1016/j.hfc.2013.10.001.
5. Bitter T., Westerheide N., Prinz C., Hossain M.S., Vogt J., Langer C., Horstkotte D., Oldenburg O. Cheyne-stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 61–74. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq327.
6. Lindberg E., Gislason T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med. Rev.* 2000; 4: 321–327. DOI: 10.1053/smr.2000.0118.
7. Lindberg E. Epidemiology of OSA. *Eur. Respir. Mon.* 2010; 50: 51–68. DOI: 10.1183/1025448x.00025909.
8. Peppard P.E., Young T., Barnet J.H., Palta M., Hagen E.W., Hla K.M. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (9): 1006–1014. DOI: 10.1093/aje/kws342.
9. Fletcher E.C. Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respir. Physiol.* 2000; 119 (2–3): 189–197. DOI: 10.1016/s0034-5687(99)00114-0.
10. Ziegler M.G., Mills P.J., Loreda J.S., Ancoli-Israel S., Dimsdale J.E. Effect of continuous positive airway pressure on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2001; 120 (3): 887–893. DOI: 10.1378/chest.120.3.887.
11. Kasai T., Bradley T.D. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (2): 119–127. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.08.627.
12. Frantz R.P., Farber H.W., Badesch D.B., Elliott C.G., Frost A.E., McGoon M.D., Zhao C., Mink D.R., Selej M., Benza R.L. Baseline and serial brain natriuretic peptide level predicts 5-year overall survival in patients with pulmonary

- arterial hypertension. *Chest*. 2018; 154 (1): 126–135. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.009.
13. Tugcu A., Yildirimturk O., Tayyareci Y., Demiroglu C., Aytakin S. Evaluation of subclinical right ventricular dysfunction in obstructive sleep apnea patients using velocity vector imaging. *Circ. J.* 2010; 74 (2): 312–319. DOI: 10.1253/circj.cj-09-0562.
  14. Van Deursen V.M., Urso R., Laroche C., Damman K., Dahlström U., Tavazzi L., Maggioni A.P., Voors A.A. Comorbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16 (1): 103–111. DOI: 10.1016/s0735-1097(13)60738-x.
  15. Schulz R., Grebe M., Eisele H.J., Mayer K., Weissmen N. Obstructive sleep apnea-related cardiovascular disease. *Med. Klin. (Munich)*. 2006; 101 (4): 321–327. DOI: 10.1159/000325110.
  16. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Abo-ysans V., Desormais I. ESC scientific document group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
  17. Lim H.E., Kim Y.H., Kim S.H., Kim E.J., Pak H.N., Kim Y.H., Baik I., Shin C. Impact of obstructive sleep apnea on the atrial electromechanical activation time. *Circ. J.* 2009; 73 (2): 249–255. DOI: 10.1253/circj.cj-08-0813.
  18. Sanner B.M., Konermann M., Sturm A., Muller H.J., Zidek W. Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (9): 945–951. DOI: 10.1183/09031936.97.10092079.
  19. Romero-Corral A., Somers V.K., Pellikka P.A., Olson E.J., Bailey K.R., Korinek J., Orban M., Sierra-Johnson J., Kato M., Amin R.S., Lopez-Jimenez F. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007; 132 (6): 1863–1870. DOI: 10.1378/chest.07-0966.
  20. Awdish R., Cajigas H. Definition, epidemiology and registries of pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev.* 2016; 21 (3): 223–228. DOI: 10.1007/s10741-015-9510-y.
  21. Benza R.L., Miller D.P., Gomberg-Maitland M., Frantz R.P., Foreman A.J., Coffey C.S., Frost A., Barst R.J., Badesch D.B., Elliott C.G., Liou T.G., McGoan M.D. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010; 122 (2): 164–172. DOI: 10.1161/circulationaha.109.898122.
  22. Tugcu A., Guzel D., Yildirimturk O., Aytakin S. Evaluation of right ventricular systolic and diastolic function in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea syndrome without hypertension. *Cardiology*. 2009; 113 (3): 184–192. DOI: 10.1159/000193146.
  23. Weitzenblum E., Krieger J., Apprill M., Vallée E., Ehrhart M., Ratomaharo J., Oswald M., Kurtz D. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138 (2): 345–349. DOI: 10.1164/ajrccm/138.2.345.
  24. Chaouat A., Weitzenblum E., Krieger J., Oswald M., Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: Results in 220 consecutive patients. *Chest*. 1996; 109 (2): 380–386. DOI: 10.1378/chest.109.2.380.
  25. Bradley T.D., Rutherford R., Grossman R.F., Lue F., Zamel N., Moldofsky H., Zamel N., Phillipson E.A. Physiological determinants of nocturnal arterial oxygenation in patients with obstructive sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 1985; 59 (5): 1364–1368. DOI: 10.1152/jappl.1985.59.5.1364.
  26. Fletcher E.C., Schaaf J.W., Miller J., Fletcher J.C. Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135 (3): 525–533. DOI: 10.1378/chest.92.4.604.
  27. Arias M.A., García-Río F., Alonso-Fernández A., Martínez I., Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: Effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (9): 1106–1113. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi807.
  28. Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J. Jr, Friedman N., Malhotra A., Patil S.P., Ramar K., Rogers R., Schwab R.J., Weaver E.M., Weinstein M.D. Adult obstructive sleep apnea task force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J. Clin. Sleep Med.* 2009; 5 (3): 263–276. DOI: 10.5664/jcsm.27497.
  29. Nakamura S., Asai K., Kubota Y., Murai K., Takano H., Tsukada Y.T., Shimizu W. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin. Res. Cardiol.* 2015; 104 (3): 208–216. DOI: 10.1007/s00392-014-0774-3.

## Вклад авторов

Тепляков А.Т., Шилов С.Н. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Яковлев А.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Березикова Е.Н. – разработка концепции и дизайна. Гракова Е.В., Маянская С.Д. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Копьева К.В. – анализ и интерпретация данных.

## Сведения об авторах

**Тепляков Александр Трофимович**, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, гл. науч. сотрудник, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-0721-0038.

**Яковлев Алексей Владимирович**, канд. мед. наук, доцент, кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-4763-0961.

**Шилов Сергей Николаевич**, д-р мед. наук, доцент, кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-7777-6419.

**Яковлева Наталья Фаритовна**, канд. мед. наук, ассистент, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-4736-6486.

**Березикова Екатерина Николаевна**, д-р мед. наук, доцент, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-9630-0213.

**Гракова Елена Викторовна**, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-4019-3735.

**Копьева Кристина Васильевна**, канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2285-6438.

**Маянская Светлана Дмитриевна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии, КГМУ, г. Казань. ORCID 0000-0001-6701-5395.

(✉) **Яковлев Алексей Владимирович**, e-mail: alex-yak-card@mail.ru

Поступила в редакцию 03.06.2020

Подписана в печать 28.12.2020