

УДК 616.12-008.46-089.819.843-089.17

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-3-140-150>

Для цитирования: Тепляков А.Т., Тарасов Н.И., Исаков Л.К., Гракова Е.В., Синькова М.Н., Копьева К.В., Гармаева О.В., Огуркова О.Н., Калюжин В.В., Калюжина Е.В. Прогноз сердечно-сосудистых событий после имплантации кардиовертера-дефибриллятора пациентам с хронической сердечной недостаточностью: значение повышения концентрации эндотелина-1 и растворимой формы белка ST2 в плазме крови. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (3): 140–150.

## Прогноз сердечно-сосудистых событий после имплантации кардиовертера-дефибриллятора пациентам с хронической сердечной недостаточностью: значение повышения концентрации эндотелина-1 и растворимой формы белка ST2 в плазме крови

Тепляков А.Т.<sup>1</sup>, Тарасов Н.И.<sup>2</sup>, Исаков Л.К.<sup>2</sup>, Гракова Е.В.<sup>1</sup>, Синькова М.Н.<sup>2</sup>, Копьева К.В.<sup>1</sup>, Гармаева О.В.<sup>1</sup>, Огуркова О.Н.<sup>1</sup>, Калюжин В.В.<sup>3</sup>, Калюжина Е.В.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Кемеровский государственный медицинский университет (КемГМУ)  
Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

<sup>3</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Изучение связи повышения концентрации эндотелина-1 и растворимой формы белка ST2 в плазме крови больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), перенесших имплантацию кардиовертера-дефибриллятора, с развитием сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистого заболевания, декомпенсация ХСН, острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения) для определения возможности применения этих биомаркеров в качестве предикторов неблагоприятного течения заболевания.

**Материалы и методы.** В 6-месячное когортное наблюдательное исследование вошли 40 пациентов с ХСН, которым за 4–12 нед до включения в исследование имплантировали кардиовертер-дефибриллятор. В начале исследования наряду с традиционными методами диагностики, принятыми в специализированной кардиологической клинике, анализировали концентрацию эндотелина-1 и растворимой формы белка ST2 в плазме крови иммуноферментным методом.

**Результаты.** Фенотип с благоприятным течением заболевания установлен у 21 больного (1-я группа), с неблагоприятным течением – у 19 (2-я группа). Концентрация эндотелина-1 и растворимой формы белка ST2 в плазме крови больных 2-й группы была выше, чем у пациентов 1-й группы. Установлена связь сердечно-сосудистых событий с высоким уровнем растворимой формы белка ST2 и эндотелина-1 в плазме крови. Варьирование порога решающего правила на характеристической кривой позволило принять за точку разделения значение концентрации растворимой формы белка ST2, составляющее 34,93 нг/мл. Точность бинарной классификации (определение апостериорной вероятности сердечно-сосудистых событий) при принятии такой точки разделения характеризовалась чувствительностью 93% и специфичностью 72% (площадь под ROC-кривой – 0,87). При значении плазменной концентрации растворимой формы белка ST2 более 34,93 нг/мл относительный риск сердечно-сосудистых событий составил 4,4 (95% ДИ

✉ Гракова Елена Викторовна, e-mail: gev@cardio-tomsk.ru.

1,7–11,1). Информативность профицита эндотелина-1 в плазме крови (точка отсечения 0,34 фмоль/мл) при прогнозировании сердечно-сосудистых событий была ниже: чувствительность 88% и специфичность 68% (площадь под ROC-кривой – 0,74). При повышении концентрации эндотелина-1 в плазме крови более 0,34 фмоль/мл относительный риск сердечно-сосудистых событий составил 2,7 (95% ДИ 1,2–6,3).

**Заключение.** Повышение концентрации растворимой формы белка ST2 и эндотелина-1 в плазме крови можно рассматривать в качестве предиктора сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН, перенесших имплантацию кардиовертера-дефибриллятора.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, сердечно-сосудистые события, прогноз, биомаркеры, эндотелин-1, растворимая форма белка ST2.

## ВВЕДЕНИЕ

Интерес к вопросу о возможности применения результатов исследования уровня растворимой формы белка ST2 (sST2) в плазме (сыворотке) крови для диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН) и стратификации риска у пациентов с недостаточностью кровообращения наряду с уделением большого внимания диагностическому и прогностическому значению других биомаркеров (в первую очередь натрийуретическим пептидам, эндотелину-1, тканевому ингибитору матриксных металлопротеиназ-1, липопротеинассоциированной фосфолипазе А2, фактору роста эндотелия сосудов, тромбоцитарному фактору роста, фактору роста фибробластов, резистину) растет в последнее десятилетие [1–4].

В 2005 г. J. Schmitz и соавт. [5] идентифицировали интерлейкин 33 (IL-33) в качестве трансмембранного рецептора – лиганда (ST2L). IL-33 представляет собой IL-1-подобный цитокин, который секретируется большинством клеток миокарда в ответ на его повреждение или кардиальный стресс [6]. Установлено, что IL-33/ST2L является кардиопротективной системой, опосредующей через рецептор ST2L предотвращение гипертрофии миокарда, фиброза, избыточной экспрессии натрийуретических пептидов, дисфункции сердца, а также снижение риска преждевременной смерти [7]. Циркулирующая растворимая изоформа ST2, имея высокое сродство к IL-33, способна связываться с ним («ловушка-рецептор» для IL-33), приводя к аттенуации защитных эффектов данного интерлейкина, заключающихся в сдерживании процессов гипертрофии и фиброза миокарда [8–10].

Источник продукции sST2 пока не вполне ясен. Высказывается версия о продукции sST2 сердечными фибробластами или о немиокардиальной выработке эндотелиальными клетками [11, 12]. В кардиологии этот маркер является все более широко используемым показателем, который по-

зволяет идентифицировать у больных со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) фенотип дезадаптивного ремоделирования миокарда, ассоциируемый с быстрым прогрессированием ХСН и высоким риском внезапной сердечной смерти [13–17].

Известно, что повышенная экспрессия эндотелина-1 ассоциируется с депрессией инотропной функции сердца, развитием гипертрофии ЛЖ, нарушением процессов образования коллагена в миокарде и активацией апоптоза кардиомиоцитов [18]. Несмотря на установленное прогностическое значение повышенного содержания эндотелина-1 в плазме крови у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [19, 20], возможность применения данного биомаркера для прогноза течения ХСН в настоящее время изучена недостаточно.

Наибольшие трудности клинической диагностики представляют малосимптомные формы ХСН у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД), ассоциируемые с высоким риском фатальных кардиоваскулярных осложнений. Есть основания предполагать лимитированную информативность традиционных прогностических тестов у этих больных. В связи с этим представляется важным установить прогностическое значение повышенного уровня sST2 и эндотелина-1 в плазме крови пациентов с ХСН и ИКД.

Целью исследования являлось изучение связи повышения концентрации эндотелина-1 и растворимой формы белка ST2 в плазме крови больных с ХСН, перенесших имплантацию кардиовертера-дефибриллятора, с развитием сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистого заболевания, декомпенсация ХСН, острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения) для определения возможности применения этих биомаркеров в качестве предикторов неблагоприятного течения заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 6-месячное когортное обсервационное исследование вошли 40 пациентов с ХСН, которым за 4–12 нед до включения в исследование имплантировали кардиовертер-дефибриллятор. На каждого больного заполнялась соответствующая клиническая карта.

В начале исследования наряду с традиционными методами диагностики, принятыми в специализированной кардиологической клинике, анализировали концентрацию эндотелина-1 и растворимой формы белка ST2 в плазме крови иммуноферментным методом.

Пациентов наблюдали в течение 6 мес и в конце исследования давали оценку сердечно-сосудистым событиям. Учитывались следующие события (первичные и вторичные конечные точки): смерть от ССЗ, декомпенсация ХСН, острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения. Отсутствие или наличие конечных точек определяло разделение пациентов на две группы: фенотип с благоприятным течением заболевания установлен у 21 больного (1-я группа), с неблагоприятным течением – у 19 (2-я группа). Клинико-демографическая характеристика больных ХСН с ИКД в представлении в таблице.

Т а б л и ц а  
T a b l e

Клинико-демографическая характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД)			
Clinical and demographic profile of patients with chronic cardiac failure (CCF) and implantable cardioverter defibrillator (ICD)			
Показатель Characteristic	Группа 1 (n = 21) Group 1 (n = 21)	Группа 2 (n = 19) Group 2 (n = 19)	<i>p</i>
Возраст, лет, <i>Me</i> [LQ; UQ] Age, years, <i>Me</i> [LQ; UQ]	57,7 [53–68]	65,8 [60–71]	0,03*
Мужской пол, абс. (%) Male, abs. (%)	16 (76)	15 (78)	0,8
Ишемический генез ХСН, абс. (%) Ischemic genesis of CCF, abs. (%)	18 (85)	18 (94)	0,34
СД в анамнезе, абс. (%) DM in anamnesis, abs. (%)	8 (38)	6 (31)	0,8
ОНМК (ТИА) в анамнезе, абс. (%) ACE (TIA) in anamnesis, abs. (%)	6 (28)	6 (31)	0,85
ПИКС, абс. (%) PICS, abs. (%)	15 (71)	13 (68)	0,9
АКШ, абс. (%) CABG, abs. (%)	9 (42)	10 (52)	0,7
ФП (постоянная форма), абс. (%) AF (permanent), abs. (%)	8 (38)	13 (68)	0,054
ЭИТ в анамнезе, абс. (%) ECV in anamnesis, abs. (%)	5 (23)	5 (26)	0,89
ФВ ЛЖ, %, <i>Me</i> [LQ; UQ] LVEF, %, <i>Me</i> [LQ; UQ]	43 [36–53]	27 [25–31]	0,01*
ТШХ, м, <i>Me</i> [LQ; UQ] 6MWD, m, <i>Me</i> [LQ; UQ]	258,77 [239–287]	191,3 [175–200]	0,001*
ШОКС, баллы, <i>Me</i> [LQ; UQ] RSCS, scores, <i>Me</i> [LQ; UQ]	5,6 [4–8]	7,9 [5–9]	0,8
sST2, нг/мл, <i>Me</i> [LQ; UQ] sST2, ng/ml, <i>Me</i> [LQ; UQ]	26,39 [22,38–29,23]	48,74 [36,56–50,23]	0,0001*
Эндотелин-1, фмоль/мл, <i>Me</i> [LQ; UQ] Endothelin-1, fmol/ml, <i>Me</i> [LQ; UQ]	0,24 [0,2–0,39]	0,38 [0,35–0,47]	0,02*
NT-proBNP, пг/мл, <i>Me</i> [LQ; UQ] NT-proBNP, pg/ml, <i>Me</i> [LQ; UQ]	986,8 [644–1019]	1457,1 [1185–1679]	0,04*

П р и м е ч а н и е. СД – сахарный диабет; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ФП – фибрилляция предсердий; ЭИТ – электроимпульсная терапия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; абс. – абсолютное значение; *p* – статистическая значимость межгрупповых различий (\* *p* < 0,05).  
N o t e. DM – diabetes mellitus; ACE – acute cerebrovascular event; TIA – transient ischemic attack; PICS – postinfarction cardiosclerosis; CABG – coronary artery bypass graft; AF – atrial fibrillation, ECV – electrical cardioversion; LVEF – left ventricular ejection fraction; 6MWD – 6 minute walk distance; RSCS – rating scale of clinical state; NT-proBNP – N-terminal fragment of BNP precursor; abs. – absolute value; *p* – statistical significance of differences between groups (\* *p* < 0,05).

Важно отметить, что статистически значимые различия между группами пациентов по частоте применения основных и дополнительных средств для лечения ХСН не установлены.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и программы Microsoft Excel (с использованием программы-надстройки анализа данных AtteStat 12.0.5). Статистический анализ предварялся проверкой непрерывных переменных на нормальность распределения с помощью графического представления выборок на фоне кривой Гаусса (GauЯ), а также  $W$  теста Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk). Проверку гипотезы о равенстве дисперсий осуществляли с помощью теста Левена (Levene).

Количественные данные представлены в виде  $Me [LQ; UQ]$  – медианы и процентилей (25-го и 75-го), качественные признаки – в виде  $n, \%$  (число больных с данным признаком, доля от их количества в группе). Статистическую значимость различий между двумя независимыми количественными переменными оценивали, используя  $U$ -критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney). Для выявления различий между группами по выделенным качественным градациям какого-либо признака использовался двусторонний вариант точного критерия Фишера (Fisher). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для проведения корреляционного анализа был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman R). Инструментом оценки прогностического значения повышения плазменного уровня биомаркеров был так называемый ROC (receiver operating characteristic) анализ. Точку разделения (cut-off) определяли при построении характеристической кривой (ROC-curve), стремясь к выполнению требования максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Качество прогностической модели оценивали по значению площади под кривой ROC-AUC (Area under ROC). Уровень относительного риска (ОР) сердечно-сосудистых событий представляли со значением 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходя из данных, приведенных в табл. 1, существенных анамнестических различий между сформированными по результатам оценки первичных и вторичных конечных точек группами пациентов не выявлено. Пациенты 2-й группы были

старше больных 1-й группы, и у них отмечена тенденция к большей частоте постоянной формы фибрилляции предсердий. При этом межгрупповые различия достигали уровня статистической значимости для исходных значений следующих показателей – ФВ ЛЖ, дистанции, пройденной в тесте с 6-минутной ходьбой, а также концентрации в плазме крови sST2, эндотелина-1 и N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Фенотип с неблагоприятным течением заболевания ассоциировался с большей депрессией глобальной систолической функции ЛЖ, низкой толерантностью к физической нагрузке, а также высоким циркуляторным уровнем изучаемых биомаркеров.

Что касается результатов оценки изучаемых биомаркеров в качестве предикторов первичных и вторичных конечных точек, то при проведении ROC-анализа наибольшая чувствительность (93,3%) и специфичность (72%) продемонстрирована для концентрации sST2 (рис. 1), превышающей 34,93 нг/мл, при значении AUC 0,87. При значении sST2 более 34,93 нг/мл ОР неблагоприятного прогноза составил 4,4 (95% ДИ 1,7–11,1).

Информативность профицита эндотелина-1 в плазме крови (точка отсечения 0,34 фмоль/мл) при прогнозировании сердечно-сосудистых событий была ниже (рис. 2). Принятие порогового значения концентрации эндотелина-1 в плазме крови на уровне 0,34 фмоль/мл позволило идентифицировать фенотип с неблагоприятным течением заболевания с чувствительностью 88% и специфичностью 68% (AUC 0,74). При повышении концентрации эндотелина-1 в плазме крови более 0,34 фмоль/мл относительный риск сердечно-сосудистых событий составил 2,7 (95% ДИ 1,2–6,3).

Прямая взаимосвязь между плазменной концентрацией sST2 и эндотелина-1 (Spearman R – 0,55;  $p < 0,05$ ) указывает на одновременную активацию у больных с ХСН многих гуморальных систем: вазоконстрикторные гормоны, факторы роста, вазодилатирующие гормоны. Среди последних в настоящем исследовании был изучен «традиционный» биомаркер неблагоприятного прогноза для больных с ХСН – NT-proBNP. Его концентрация в плазме крови больных, имеющих фенотип с неблагоприятным течением заболевания, была статистически значимо выше, однако результаты ROC-анализа продемонстрировали меньшую предсказательную способность модели, основанной на значении уровня NT-proBNP (рис. 3).

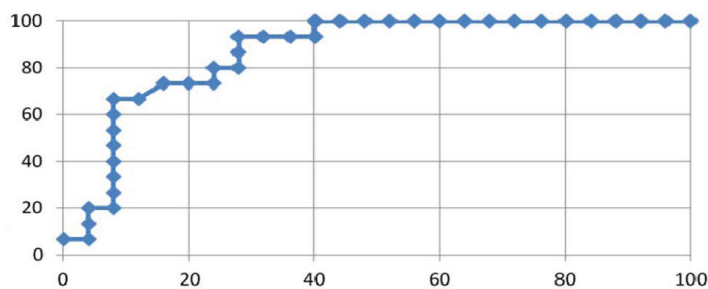


Рис. 1. Результаты бинарной классификации фенотипа течения заболевания в зависимости от уровня sST2 в плазме крови пациентов с ХСН и ИКД (ROC-curve): по оси ординат – частота (%) истинно положительных результатов (чувствительность), по оси абсцисс – частота (%) ложноположительных результатов (100 минус специфичность). Cut-off – 34,93 нг/мл (чувствительность 93,3%, специфичность 72%)

Fig. 1. Results of the binary classification of disease phenotype, depending on sST2 level in the blood plasma of patients with CCF and ICD (ROC-curve): Y-direction – frequency (%) of true positive results (sensitivity), X – direction – frequency (%) of false positive results (100 minus specificity). Cut-off – 34.93 ng/ml (sensitivity is 93.3%, specificity is 72%)

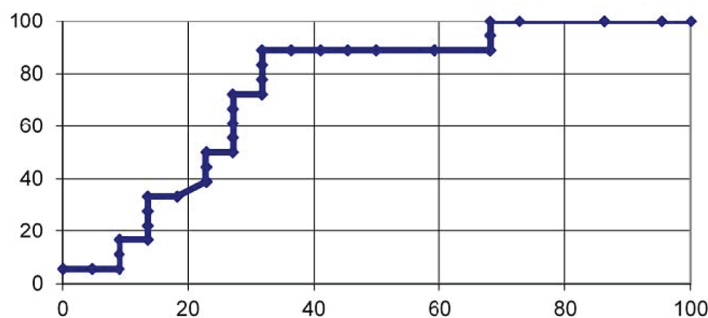


Рис. 2. Результаты бинарной классификации фенотипа течения заболевания в зависимости от уровня эндотелина-1 в плазме крови пациентов с ХСН и ИКД (ROC-curve): по оси ординат – частота (%) истинно положительных результатов (чувствительность), по оси абсцисс – частота (%) ложноположительных результатов (100 минус специфичность). Cut-off – 0,34 фмоль/мл (чувствительность 88%, специфичность 68%)

Fig. 2. Results of the binary classification of the disease phenotype, depending on the level of endothelin-1 in the blood plasma of patients with CCF and ICD (ROC-curve): Y-direction – frequency (%) of true positive results (sensitivity), X-direction – frequency (%) of false positive results (100 minus specificity). Cut-off – 0.34 fmol/ml (sensitivity is 88%, specificity is 68%)

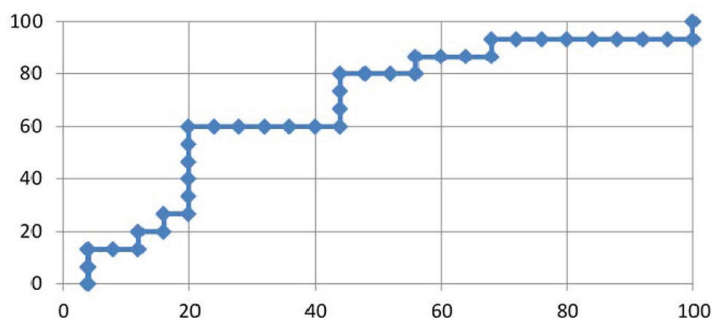


Рис. 3. Результаты бинарной классификации фенотипа течения заболевания в зависимости от уровня NT-proBNP в плазме крови пациентов с ХСН и ИКД (ROC-curve): по оси ординат – частота (%) истинно положительных результатов (чувствительность), по оси абсцисс – частота (%) ложноположительных результатов (100 минус специфичность). Cut-off – 1 134 пг/мл (чувствительность 60%, специфичность 69%)

Fig. 3. Results of the binary classification of disease phenotype, depending on the level of NT-proBNP in the blood plasma of patients with CCF and ICD (ROC-curve): Y-direction – frequency (%) of true positive results (sensitivity), X-direction – frequency (%) of false positive results (100 minus specificity). Cut-off – 1,134 pg/ml (sensitivity 60%, specificity 69%)

Оптимальное значение пороговой концентрации для этого показателя составило 1 134 пг/мл (чувствительность 60%, специфичность 69%, AUC 0,67). ОР неблагоприятного исхода в группе с исходным значением NT-proBNP более вышеуказанного составил 1,86 (95% ДИ 1,06–3,2).

Оптимальный порог значения ФВ ЛЖ для определения неблагоприятного прогноза составил 33%, чувствительность этого показателя в изучаемой когорте пациентов – 68%, специфичность – 72%, AUC – 0,69. При ФВ менее 33% ОР неблагоприятного исхода составил 2,1 (95% ДИ 1,1–4,0).

При ROC-анализе для дистанции, пройденной за 6 мин, получены следующие значения предсказательной способности модели с cut-off 199 м: чувствительность 57%, специфичность 82%. ОР неблагоприятного исхода при значении показателя менее 199 м составил 1,9 (95% ДИ 1,05–3,7).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее десятилетие было убедительно обосновано применение результатов количественного исследования уровня натрийуретических пептидов для скрининга бессимптомной дисфункции ЛЖ, мониторинга эффективности коррекции декомпенсации сердечной деятельности и стратификации прогноза у пациентов с разнообразной кардиоваскулярной патологией. Вместе с тем в последние годы растет интерес исследователей к вопросу возможности использования с этой целью других циркулирующих биомаркеров, в частности, такого как sST2, который относится к первичным детерминантам модуляции дезадаптивного ответа. Первоначально ST2 был идентифицирован как фактор, вовлеченный в аутоиммунные и воспалительные заболевания посредством регулирования процессов Т-хелперов 2-го типа [6]. У человека повышенная экспрессия циркулирующего sST2 ассоциирована с такими патологическими процессами, как ишемическое и постинфарктное ремоделирование миокарда, дилатация, фиброз сердца, воспаление, нарушение системной и легочной гемодинамики [7].

Доказано, что у пациентов с острой одышкой, доставленных в отделение неотложной помощи, повышенная экспрессия sST2 имела сильную прогностическую значимость в идентификации исходов острой сердечной недостаточности [13]. Однако при диагностике декомпенсированной ХСН информативность использования sST2 значительно уступала таковой для NT-proBNP (пло-

щадь под кривой AUC 0,74 против 0,94 в той же когорте). Тем не менее результаты анализа многонациональной когорты пациентов с острой сердечной недостаточностью, проведенного J. Lasus и соавт. [14], продемонстрировали мощную прогностическую значимость элевации плазменного уровня sST2 для оценки 1-месячной и 1-годовой смертности, более высокую, чем BNP, галектина-3, СРБ, тропонинов.

Серийные последовательные измерения sST2 во время госпитализации или амбулаторного наблюдения позволяют улучшить прогнозирование смертности независимо от причин сердечной недостаточности [21, 22]. Кроме того, сочетанное использование sST2 и NT-proBNP, как при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях, так и при декомпенсированной ХСН, существенно улучшало стратификацию риска [17]. Повышенная экспрессия sST2 является предиктором внезапной сердечной смерти. Так, в хорошо организованном исследовании показано, что профицит sST2 ассоциируется с более высоким риском внезапной смерти у пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка [23]. В связи с этим обращает на себя внимание важность директивы ACCF/АНА (2013), включающей sST2 в качестве соответствующего маркера фиброза миокарда для аддитивной стратификации риска (класс IIb) у пациентов с резко декомпенсированной сердечной недостаточностью (уровень доказательности А) или ХСН (уровень доказательности В) [24].

Дисфункция эндотелия, идентифицируемая по гиперэндотелиемии, также является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в различных популяциях и особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с ХСН и инсулинорезистентностью, у которых повышается секреторная активность преадипоцитов и зрелых адипоцитов [25–27].

Таким образом, в настоящее время с уверенностью можно говорить о связи высокой концентрации растворимой формы белка ST2 и эндотелина-1 в плазме крови с неблагоприятным прогнозом при сердечной недостаточности, и о том, что все методы лечения, улучшающие отдаленный прогноз при дисфункции ЛЖ, снижают выраженность отклонения от нормы переменных, отражающих эксплицированность нейрогуморальной активации [1, 28–30]. Поэтому анализ изменений плазменного уровня растворимой формы белка ST2 и эндотелина-1 в ходе фармакотерапии сердечной недостаточности является

важным дополнительным элементом оценки ее эффективности.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение концентрации растворимой формы белка ST2 и эндотелина-1 в плазме крови можно рассматривать в качестве предиктора сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН, перенесших имплантацию кардиовертера-дефибрилятора.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ВКЛАД АВТОРОВ

Тепляков А.Т., Исаков Л.К. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Тарасов Н.И. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Гракова Е.В. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Синькова М.Н., Копьева К.В., Гармаева О.В., Огуркова О.Н. – сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Калюжин В.В., Калюжина Е.В. – проверка критически важного содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН (протокол № 93 от 25.05.2012).

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Januzzi J.L., Mebazaa A., Somma S.D. ST2 and Prognosis in Acutely Decompensated Heart Failure: The International ST2 Consensus Panel. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115 (Suppl.): 26B–31B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.037.
2. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Копьева К.В., Калюжин В.В. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Бюллетень сибирской медицины.* 2016; 15 (1): 37–46. [Tepliyakov A.T., Grakova E.V., Berezikova E.N., Shilov S.N., Kopyeva K.V., Kalyuzhin V.V. Early markers of progression of heart failure and apoptosis: their role in predicting the risk of adverse cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction. *Bulleten' sibirskoj mediciny – Bulletin of Siberian Medicine.* 2016; 15 (1): 37–46 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-1-37-46.
3. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Калюжин В.В., Тарасов Н.И., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Кузнецова А.В., Аптекарь В.Д., Пушникова Е.Ю., Андриянова А.В., Синькова М.Н., Исаков Л.К. Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста vegf, pdgf-ab, fgf basic, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 и липопротеинассоциированной фосфолипазы a2. *Сибирский медицинский журнал.* 2015; 30 (2): 50–60. [Tepliyakov A.T., Grakova E.V., Kalyuzhin V.V., Tarasov N.I., Shilov S.N., Berezikova E.N., Kuznetsova A.V., Aptekar V.D., Pushnikova E.J., Andriyanova A.V., Sin'kova M.N., Isakov L.K. New opportunities for acute decompensated heart failure diagnostics and clinical value of growth factors: VEGF, PDGF-AB, FGF basic, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and lipoprotein-associated phospholipase A2. *Siberian Medical Journal.* 2015; 30 (2): 50–60 (in Russ.)]. DOI:10.29001/2073-8552-2015-30-2-50-60.
4. Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Андриянова А.В., Суслова Т.Е., Насанова О.Н., Калюжин В.В. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 в стратификации сердечно-сосудистого риска после коронарного стентирования у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: какой порог решающего правила выбрать? *Бюллетень сибирской медицины.* 2015; 14 (2): 47–54. [Tepliyakov A.T., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V., Andriyanova A.V., Suslova T.E., Nasanova O.N., Kalyuzhin V.V. Lipoprotein-associated phospholipase A2 in cardiovascular risk stratification after coronary angioplasty in patients with type 2 diabetes: which decision rule threshold to choose? *Bulleten' sibirskoj mediciny – Bulletin of Siberian Medicine.* 2015; 14 (2): 47–54 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-2-47-54.
5. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan T.K., Zurawski G., Moshrefi M., Qin J., Li X., Gorman D.M., Bazan J.F., Kastelein R.A. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity.* 2005; 23 (5): 479–490. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.09.015.
6. Kakkar R., Lee R.T. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2008; 7 (10): 827–840. DOI: 10.1038/nrd2660.
7. Pascual-Figal D.A., Lax F., Perez-Martinez M.T., del Carmen Asensio-Lopez M., Sanchez-Mas J. GREAT Network. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016; 54 (1): 29–35. DOI: 10.1515/cclm-2015-0074.

8. Sanada S., Hakuno D., Higgins L.J., Schreiter E.R., McKenzie A.N., Lee R.T. 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.
9. Seki K., Sanada S., Kadinova A.Y., Steinhauser M.L., Handa V., Gannon J., Lee R.T. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ. Heart Fail.* 2009; 2 (6): 684–691. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.873240.
10. Sanchez-Mas J., Lax A., Asensio-Lopez Mdel C., Fernandez-Del Palacio M.J., Caballero L., Santarelli G., Januzzi J.L., Pascual-Figal D.A. Modulation of IL-33/ST2 system in postinfarction heart failure: correlation with cardiac remodelling markers. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014; 44 (7): 643–651. DOI: 10.1111/eci.12282.
11. Bartunek J., Delrue L., Van Durme F., Muller O., Casselman F., De Wiest B., Croes R., Verstreken S., Goethals M., de Raedt H., Sarma J., Joseph L., Vanderheyden M., Weinberg E.O. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (25): 2166–2174. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.027.
12. Demyanets S., Kaun C., Pentz R., Krychtiuk K.A., Rauscher S., Pfaffenberger S., Zuckermann A., Aliabadi A., Gruger M., Maurer G., Huber K., Wojta J. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013; 60: 16–26. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.03.020.
13. Weir R.A., Miller A.M., Murphy G.E., Clements S., Steedman T., Connell J.M., McInnes I.B., Dargie H.J., McMurray J.J. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (3): 243–250. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.047.
14. Lassus J., Gayat E., Mueller C., Peacock W.F., Spinar J., Harjola V.P., van Kimmenade R., Pathak A., Mueller T., Disomma S., Metra M., Pascual-Figal D., Laribi S., Logeart D., Noura S., Sato N., Potocki M., Parenica J., Collet C., Cohen-Solal A., Januzzi J.L. Jr, Mebazaa A. GREAT-Network. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (3): 2186–2194. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.228.
15. Mueller T., Dieplinger B. The Presage<sup>®</sup> ST2 Assay: analytical considerations and clinical applications for a high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2013; 13 (1): 13–30. DOI: 10.1586/erm.12.128.
16. Pascual-Figal D.A., Ordoñez-Llanos J., Tornel P.L., Vázquez R., Puig T., Valdés M., Cinca J., de Luna A.B., Bayes-Genis A.; MUSIC Investigators. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (23): 2174–2179. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.041.
17. Ahmad T., Fiuzat M., Nelly B., Neely M.L., Pencina M.J., Kraus W.E., Zannad F., Whellan D.J., Donahue M.P., Pica I.L., Adams K.F., Kitzman D.W., O'Connor C.M., Felker G.M. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014; 2 (3): 260–268. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.12.004.
18. Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы. *Журнал сердечная недостаточность.* 2002; 3 (1): 22–25. [Karpov Ju.A. The role of neurohumoral systems in the development and progression of chronic heart failure: endothelial factors. *Zhurnal Serdechnaja nedostatochnost'*. 2002; 3 (1): 22–25 (in Russ.)].
19. Князькова И.И., Цыганков А.И., Далашзаде С.Р. Влияние каптоприла на изменение эндотелиальных факторов у больных с острым инфарктом миокарда. *Украинский кардиологический журнал.* 2004; 7: 34–38. [Knjaz'kova I.I., Cygankov A.I., Dalashzade S.R. Effect of captopril on changes of endothelial factors in patients with acute myocardial infarction. *Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal.* 2004; 7: 34–38 (in Russ.)].
20. Horio T. Heart failure and circulatory peptides. *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* 2005; 94 (2): 201–207.
21. Manzano-Fernández S., Januzzi J.L., Pastor-Pérez F.J., Bonaque-González J.C., Boronat-García M., Pascual-Figal D.A., Montalban-Larrea S., Navarro-Pecalver M., Andreu-Cayuelas J.M., Valdés M. Serial monitoring of soluble interleukin family member ST2 in patients with acutely decompensated heart failure. *Cardiology.* 2012; 122 (3): 158–166. DOI: 10.1159/000338800.
22. Breidhardt T., Balmelli C., Twerenbold R., Mosimann T., Espinola J., Haaf P., Thalmann G., Moehring B., Mueller M., Meller B., Reichlin T., Murray K., Ziller R., Benkert P., Osswald S., Mueller C. Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance. *J. Card. Fail.* 2013; 19 (12): 821–828. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.11.003.
23. Aldous S.J., Richards A.M., Troughton R., Than M. ST2 has diagnostic and prognostic utility for all-cause mortality and heart failure in patients presenting to the emergency department with chest pain. *J. Card. Fail.* 2012; 18 (4): 304–310. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.01.008.
24. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013; 128 (16): e240–e327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
25. Lin Y.J., Juan C.C., Kwok C.F., Hsu Y.P., Shih K.C., Chen C.C., Ho L.T. Endothelin-1 exacerbates development of hypertension and atherosclerosis in modest



- insulin resistant syndrome. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015; 460 (3): 497–503. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.017.
26. Тепляков А.Т., Ахмедов Ш.Д., Сулова Т.Е., Андриянова А.В., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Калюжин В.В., Насанова О.Н. Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Бюллетень сибирской медицины.* 2015; 14 (5): 73–82. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-5-73-82. [Teplyakov A.T., Akhmedov S.D., Suslova T.Y., Andriyanova A.V., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V., Kalyuzhin V.V., Nasanova O.N. Influence of resistin on the course of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Bulleten' sibirskoy mediciny – Bulletin of Siberian Medicine.* 2015; 14 (5): 73–82. DOI:10.20538/1682-0363-2015-5-73-82 (in Russ.)].
27. Alonso N., Lupyn J., Barallat J., de Antonio M., Domingo M., Zamora E., Moliner P., Galán A., Santemeses J., Pastor C., Mauricio D., Bayes-Genis A. Impact of diabetes on the predictive value of heart failure biomarkers. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016; 15 (1): 151. DOI: 10.1186/s12933-016-0470-x.
28. Jin M., Wei S., Gao R., Wang K., Xu X., Yao W., Zhang H., Zhou Y., Xu D., Zhou F., Li X. Predictors of Long-Term Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *Int. Heart J.* 2017; 58 (3): 409–415. DOI: 10.1536/ihj.16-219.
29. Тепляков А.Т., Попов С.В., Калюжин В.В., Гарганеева А.А., Курлов И.О., Нилогов В.Л., Рыбальченко Е.В., Шилов С.И. Оценка влияния карведилола, атенолола и их комбинации с фозиноприлом на вариабельность ритма сердца, клинико-функциональный статус и качество жизни больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка. *Терапевтический архив.* 2004; 76 (9): 62–65. [Teplyakov A.T., Popov S.V., Kalyuzhin V.V., Garganeeva A.A., Kurlov I.O., Nilogov V.L., Rybalchenko E.V., Shilov S.I. Effects of carvedilol, atenolol and their combination with fosinopril on cardiac rhythm variability, clinicofunctional status and quality of life in patients with postinfarction left ventricular dysfunction. *Terapevticheskiy Arkhiv – Therapeutic Archive.* 2004; 76 (9): 62–65 (in Russ.)].
30. Chow S.L., Maisel A.S., Anand I., Bozkurt B., de Boer R.A., Felker G.M., Fonarow G.C., Greenberg B., Januzzi J.L. Jr, Kiernan M.S., Liu P.P., Wang T.J., Yancy C.W., Zile M.R. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135 (22): e1054–e1091. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000490.

Поступила в редакцию 20.03.2018

Подписана в печать 15.05.2018

**Тепляков Александр Трофимович**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-0721-0038.

**Тарасов Николай Иванович**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой подготовки врачей первичного звена здравоохранения, КемГМУ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0003-4287-4366.

**Исаков Леонид Константинович**, канд. мед. наук, ассистент, кафедра подготовки врачей первичного звена здравоохранения, КемГМУ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0003-0487-3880.

**Гракова Елена Викторовна**, д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение сердечной недостаточности, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-4019-3735.

**Синькова Маргарита Николаевна**, канд. мед. наук, ассистент, кафедра подготовки врачей первичного звена здравоохранения, КемГМУ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0001-7604-5481.

**Копьева Кристина Васильевна**, аспирант, отделение сердечной недостаточности, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2285-6438.

**Гармаева Оюна Валерьевна**, врач-кардиолог, отделение сердечной недостаточности, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1257-3055.

**Огуркова Оксана Николаевна**, канд. мед. наук, науч. сотрудник, клинично-диагностическая лаборатория, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-8397-0296.

**Калюжин Вадим Витальевич**, д-р мед. наук, профессор, и.о. зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-9640-2028.

**Калюжина Елена Викторовна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-7978-5327.

✉ Гракова Елена Викторовна, e-mail: gev@cardio-tomsk.ru.

УДК 616.12-008.46-089.819.843-089.17

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-3-140-150>

For citation: Teplyakov A.T., Tarasov N.I., Isakov L.K., Grakova E.V., Sinkova M.N., Kopieva K.V., Garmaeva O.B., Ogurkova O.N., Kalyuzhin V.V., Kalyuzhina E.V. Prognosis of cardiovascular events after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with chronic heart failure: the value of increasing concentration of endothelin-1 and soluble forms of ST2 protein in blood plasma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (3): 140–150.

## Prognosis of cardiovascular events after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with chronic heart failure: the value of increasing concentration of endothelin-1 and soluble forms of ST2 protein in blood plasma

Teplyakov A.T.<sup>1</sup>, Tarasov N.I.<sup>2</sup>, Isakov L.K.<sup>2</sup>, Grakova E.V.<sup>1</sup>, Sinkova M.N.,  
Kopieva K.V.<sup>1</sup>, Garmaeva O.B.<sup>1</sup>, Ogurkova O.N.<sup>1</sup>, Kalyuzhin V.V.<sup>3</sup>, Kalyuzhina E.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Science (RAS)*

*111A, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Kemerovo State Medical University (KSMU)*

*22a Voroshilov Str., Kemerovo, 650056, Russian Federation*

<sup>3</sup> *Siberian State Medical University (SSMU)*

*2, Moskov Trakt, 634055, Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Aim.** The purpose of this study was to examine the association of increasing concentrations of endothelin-1 and soluble forms of ST2 protein (sST2) in the blood plasma of patients with chronic heart failure (CHF) who underwent implantation of a cardioverter-defibrillator, with the development of cardiovascular events (death from cardiovascular diseases, decompensated CHF, acute coronary syndrome or acute ischemic stroke) to determine whether these biomarkers can be used as predictors of an unfavorable course of the disease.

**Material and methods.** A 6-month cohort study included 40 patients with CHF who received an ICD 4-12 weeks before their inclusion in the study. At the beginning of the study the concentrations of endothelin-1 and sST2 in plasma by ELISA were analyzed, along with conventional diagnostic techniques typical of a specialized cardiology clinic.

**Results.** Phenotype with a favorable course of the disease was identified in 21 patients (group 1), and with an unfavorable course was seen in 19 (group 2). The concentration of endothelin-1 and sST2 in the blood plasma of the 2nd group patients was higher than in patients of the 1st group. The link of cardiovascular events with high levels of soluble ST2 protein and endothelin-1 in blood plasma has been identified. Variation of the decision rule threshold on the ROC-curve has allowed sST2 concentration of 34.93 ng/ml to be determined as a cut-off point. Accuracy of two-class classification (determination of the posterior probability of cardiovascular events) after identifying such cut-off point was characterized by 93% sensitivity and 72% specificity (area under ROC-curve – 0.87). If the value of the plasma concentrations of sST2 more 34.93 ng/ml the relative risk of cardiovascular events was 4.4 (95% CI 1.7–11.1). The use of endothelin-1 surplus in plasma (cut-off point – 0.34 fmol/ml) in predicting cardiovascular events was lower: the sensitivity – 88%, specificity – 68% (area under ROC-curve – 0.74). When the concentration of endothelin-1 in blood plasma was more than 0.34 fmol/ml the relative risk of cardiovascular events was 2.7 (95% CI 1.2–6.3).

**Conclusion.** The increase in the sST2 and endothelin-1 concentration in blood plasma may be considered as a predictor of cardiovascular events in CHF patients after implantation of cardioverter-defibrillator.

**Key words:** chronic heart failure, implantable cardioverter-defibrillator, cardiovascular events, prognosis, biomarkers, endothelin-1, soluble forms of ST2 protein.

**CONFLICT OF INTEREST**

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**SOURCE OF FINANCING**

The authors state that there is no funding for the study.

**CONFORMITY WITH  
THE PRINCIPLES OF ETHICS**

The study was approved by the local ethics committee under the Cardiology Research Institute, TNRMC, RAS (Protocol No. 93 of 25.05.2012).

Received 20.03.2018

Accepted 15.05.2018

**Тепляков Александр Т.**, DM, Professor, Head of the Department of Heart Failure, Cardiology Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0721-0038.

**Тарасов Николай И.**, DM, Professor, Head of the Department of Training of Primary Health Care Physicians, KSMU, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4287-4366.

**Исаков Леонид К.**, Assistant, Department of Training of Primary Health Care Physicians, KSMU, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0487-3880.

**Гракова Елена В.**, DM, Senior Researcher, Department of Heart Failure, Cardiology Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4019-3735.

**Синкова Маргарита Н.**, Assistant, Department of Training of Primary Health Care Physicians, KSMU, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7604-5481.

**Копева Кристина В.**, Postgraduate Student, Department of Heart Failure, Cardiology Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2285-6438.

**Гармаева Оюна В.**, Cardiologist, Department of Heart Failure, Cardiology Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1257-3055.

**Огуркова Оксана Н.**, Researcher, clinical diagnostic laboratory, Cardiology Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8397-0296.

**Калюzhин Vadim В.**, DM, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, SSMU, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9640-2028.

**Калюzhина Елена В.**, DM, Professor of the Department of Hospital Therapy, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7978-5327.

(✉) **Гракова Елена В.**, e-mail: gev@cardio-tomsk.ru.