

doi : 10.52485/19986173_2026_2_69

УДК: 616.12: 616.98: 578.834

3.3.3 – Патологическая физиология (медицинские науки);

3.1.20 – Кардиология;

3.1.18 – Внутренние болезни.

¹Шилов С.Н., ²Маянская С.Д., ¹Панкова И.В., ¹Березикова Е.Н., ¹Попова А.А., ¹Пинхасов Б.Б.**ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОМАРКЕРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52;²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49**Резюме.**

Цель исследования: сравнить прогностическую значимость показателей активности цитомегаловируса (ЦМВ) и молекулярных биомаркеров (предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимого ST2, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β)) в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в течение 24 месяцев наблюдения.

Материал и методы. В исследование включен 151 пациент с ХСН II–IV функциональных классов в возрасте 50–70 лет с последующим проспективным наблюдением в течение 24 месяцев. Комбинированная конечная точка наблюдения включала случаи госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, наступление неблагоприятных клинических событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии) в течение 24 месяцев наблюдения. Исходно в крови определяли наличие ДНК ЦМВ и уровень его вирусной нагрузки в 1 мл методом полимеразной цепной реакции; уровень NT-proBNP определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа, уровни растворимого ST2, ФНО- α и ИЛ-1 β – твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. Наибольший риск летального исхода (ОР = 8,57; 95% ДИ = 1,98–37,1; $p = 0,004$) и наступления события по комбинированной конечной точке (ОР = 3,17; 95% ДИ = 1,78–5,64; $p < 0,001$) зарегистрирован у серопозитивных по ЦМВ пациентов. Другие маркеры продемонстрировали меньшее отношение рисков развития летального исхода в течение 24 месяцев от 1,14 (95% ДИ = 1,06–1,24; $p < 0,001$) для ИЛ-1 β до 1,42 (95% ДИ = 1,21–1,66; $p < 0,001$) для растворимого ST2; по комбинированной конечной точке – от 1,1 для ИЛ-1 β (95% ДИ = 1,05–1,15; $p < 0,001$) до 1,30 для растворимого ST2 (95% ДИ = 1,18–1,42; $p < 0,001$). По результатам многофакторного анализа выявлен повышенный риск развития летального исхода (ОР = 1,24; 95% ДИ = 1,12–1,38; $p < 0,001$) и наступления события по комбинированной конечной точке (ОР = 1,12; 95% ДИ = 1,07–1,18; $p < 0,001$) при увеличении на каждые 100 копий/мл ДНК ЦМВ. Вирусная нагрузка превосходила по прогностической силе такие факторы, как пол, возраст, фибрилляция предсердий, функциональный класс ХСН и уровни ФНО- α , ИЛ-1 β .

Заключение. Наличие ДНК ЦМВ и уровень вирусной нагрузки ЦМВ являются значимыми маркерами в отношении прогнозирования развития сердечно-сосудистых событий у больных ХСН в течение 24 месяцев, что позволяет рекомендовать их определение для ранней стратификации риска неблагоприятного течения сердечной дисфункции.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, цитомегаловирус, прогноз, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин- β , растворимый ST2

¹Shilov S.N., ²Mayanskaya S.D., ¹Pankova I.V., ¹Berezikova E.N., ¹Popova A.A., ¹Pinkhasov B.B.

THE IMPORTANCE OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AND MOLECULAR BIOMARKERS IN PREDICTING ADVERSE OUTCOMES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

¹Novosibirsk State Medical University Russian Federation, 52 Krasnyi Av., Novosibirsk, Russia, 630091

²Kazan State Medical University Russian Federation, 49 Butlerov St., Kazan, Russia, 420012,

Abstract.

The purpose of the study. To compare the prognostic significance of cytomegalovirus (CMV) activity indicators and molecular biomarkers (N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), soluble ST2, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β)) in assessing the risk of developing adverse cardiovascular events in patients with chronic heart failure (CHF) over 24 months of observation.

Material and Methods. The study included 151 patients with functional classes II–IV CHF, aged 50–70 years, with subsequent prospective observation for 24 months. The endpoint was a composite defined as hospitalization for CHF decompensation and the occurrence of adverse clinical events (cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction or acute cerebrovascular accident, and pulmonary embolism) during the 24-month observation period. Blood cytomegalovirus DNA was detected using polymerase chain reaction at study entry. NT-proBNP levels were determined by immunochemiluminescent analysis, and soluble ST2, TNF- α , and IL-1 β levels were determined by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The highest risk of death (OR = 8,57; 95% CI = 1,98–37,1; p = 0,004) and the occurrence of a combined endpoint event (OR = 3,17; 95% CI = 1,78–5,64; p < 0,001) was observed in CMV-seropositive patients. Other markers demonstrated a lower hazard ratio for developing a fatal outcome within 24 months from 1,14 (95% CI = 1,06–1,24; p < 0,001) for IL-1 β to 1,42 (95% CI = 1,21–1,66; p < 0,001) for soluble ST2; for the combined endpoint – from 1,1 for IL-1 β (95% CI = 1,05–1,15; p < 0,001) to 1,30 for soluble ST2 (95% CI = 1,18–1,42; p < 0,001). Multivariate analysis revealed an increased risk of death (OR = 1,24; 95% CI = 1,12–1,38; p < 0,001) and the occurrence of a composite endpoint event (OR = 1,12; 95% CI = 1,07–1,18; p < 0,001) with each 100 copies/mL increase in CMV DNA. Viral load had a greater predictive power than factors such as gender, age, atrial fibrillation, CHF functional class, and TNF- α and IL-1 β levels.

Conclusion. The presence of CMV DNA and the level of CMV viral load are significant markers in predicting the development of cardiovascular events in patients with CHF within 24 months, which allows us to recommend their determination for early risk stratification of the unfavorable course of cardiac dysfunction.

Keywords: heart failure, cytomegalovirus, prognosis, tumor necrosis factor- α , interleukin- β , soluble ST2

Актуальность.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) характеризуется высокой заболеваемостью и летальностью, несмотря на достижения в области терапевтических подходов, что свидетельствует о неполном контроле над патогенетическими механизмами заболевания. Хроническое воспаление рассматривается как один из основополагающих механизмов хронической сердечной недостаточности (ХСН), который плохо поддается воздействию современных методов лечения [1]. Открытие повышенных уровней ФНО- α в крови пациентов с ХСН было дополнено последующими наблюдениями о росте других провоспалительных цитокинов в этой когорте. Последующие исследования убедительно подтвердили, что активация воспалительных процессов является важным механизмом, вовлеченным в развитие и прогрессирование различных форм ХСН [2, 3].

Понимание антигенов, запускающих активацию воспаления при ХСН, постоянно расширяется. Среди них – тяжёлая цепь миозина α (Myh3a) и пептидные фрагменты бета-1-адренорецептора. Эти молекулы, высвобождающиеся из поврежденных кардиомиоцитов, распознаются Т-клетками, вызывая их активацию и дальнейшее развитие воспаления [4]. Результаты наших ранее опубликованных исследований указывают, что возможным антигеном, влияющим на активность воспалительного процесса при ХСН, является цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) [5, 6].

Цитомегаловирус (ЦМВ) у людей с нормальным иммунитетом представляет собой скрытую инфекцию, которая может периодически проявляться. Однако у лиц с иммунодефицитом он может реактивироваться с развитием острой патологии [7]. В свою очередь, вирусные антигены провоцируют выработку хозяином широкого спектра провоспалительных медиаторов [8]. У пожилых пациентов с ХСН реактивация ЦМВ может протекать бессимптомно и оставаться незамеченной, несмотря на ее высокую частоту [9].

Согласно современным рекомендациям, мозговой натрийуретический пептид или предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) являются эталонными биомаркерами сердечной недостаточности. Однако на их уровень могут влиять различные клинические факторы, в том числе возраст, пол, функция почек, индекс массы тела (особенно ожирение), состояние щитовидной железы, заболевания лёгких и анемия [10]. В этом контексте необходима дополнительная оценка других биомаркеров, особенно тех, которые отражают различные патофизиологические механизмы, связанные с сердечной недостаточностью.

Цель исследования – сравнение прогностической значимости показателей активности цитомегаловируса и молекулярных биомаркеров (NT-proBNP, растворимого ST2, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β)) в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН в течение 24 месяцев наблюдения.

Материалы и методы.

В исследование включен 151 пациент с ХСН II-IV функциональных классов (ФК) и возрасте 50–70 лет с последующим проспективным наблюдением в течение 24 месяцев.

Исследование получило одобрение Этического комитета Городской клинической больницы № 1 г. Новосибирска (протокол № 200 от 31.01.2019) и проводилось в период с 2020 г. по 2024 г. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

По итогам двухлетнего наблюдения за пациентами с ХСН было выделено две группы: с благоприятным и неблагоприятным течением патологии. Критериями для отнесения пациента к группе неблагоприятного течения ХСН служили следующие события, зафиксированные в течение двухлетнего периода: 1) необходимость госпитализации по причине декомпенсации ХСН; 2) наступление сердечно-сосудистых событий, таких как смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения или тромбоэмболия легочной артерии; 3) ухудшение функционального класса ХСН на один или более пунктов, а также снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) более чем на 10% по сравнению с исходными показателями.

Дизайн исследования приведен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн проведения исследования

Комбинированная конечная точка наблюдения включала случаи госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, наступление неблагоприятных клинических событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии) в течение 24 месяцев проспективного наблюдения.

При включении пациентов в исследование в крови определяли содержание NT-proBNP методом иммунохемилюминесцентного анализа и уровни растворимого ST2, ФНО- α и ИЛ-1 β методом твердофазного иммуноферментного анализа. Также проводили качественный и количественный анализ на ДНК ЦМВ в 1 мл крови методом полимеразной цепной реакции.

Статистическая обработка результатов проводилась в среде R (версия 4.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Для идентификации предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был использован ROC-анализ, включающий построение характеристических кривых и определение площади под ними (AUC). Количественные переменные были описаны медианой и межквартильным интервалом (25-й и 75-й процентиля), а качественные – абсолютными значениями и их долями в процентах. Сравнение отдаленных исходов (смерть и комбинированная конечная точка) между группами с различным течением заболевания проводилось с помощью многофакторных моделей регрессии Кокса. В качестве объясняющих переменных были включены: принадлежность к группе сравнения, наличие ДНК ЦМВ, уровни NT-proBNP, ФНО- α , ИЛ-1 β , пол, возраст, наличие фибрилляции предсердий и 4-й функциональный класс ХСН. Также для сравнения этих исходов между группами применялись однофакторные модели регрессии Кокса. Уровень статистической значимости (ошибка первого рода) был установлен на уровне 0,05.

Результаты.

По большинству зарегистрированных параметров исследованные группы пациентов в зависимости от особенностей течения ХСН (благоприятного и неблагоприятного течения) были сопоставимы: по полу, возрасту, индексу массы тела, количеству перенесенных ранее ИМ и давности последнего перенесенного ИМ, наличию постинфарктного кардиосклероза, фибрилляции предсердий, реваскуляризации в анамнезе (табл. 1). Также группы были сопоставимы по ФК ХСН. Однако у пациентов с неблагоприятным вариантом течения ХСН значимо чаще регистрировалась 2 стадия ХСН по сравнению с больными с благоприятным течением патологии (44,8% против 25%, $p = 0,038$).

Пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы у больных с неблагоприятным течением патологии была существенно ниже по сравнению с пациентами с благоприятным течением ХСН ($p = 0,041$), что согласуется с тем, что количество пациентов с 3-4 ФК ХСН было больше среди больных с неблагоприятным течением патологии (68,7% против 53,5%).

Из представленных в таблице параметров ЭхоКГ значимо различался конечный диастолический размер, который был выше у больных с неблагоприятным течением ХСН (57,0 мм [54,0; 61,6] и 52,0 мм [49,0; 59,0], соответственно, $p = 0,042$). У больных с неблагоприятным течением ХСН ФВ ЛЖ имела тенденцию к более низким значениям по сравнению с пациентами с благоприятным течением заболевания (41,0% [36,0; 45,5] и 44,5% [39,0; 54,8], соответственно, $p = 0,116$).

У пациентов с неблагоприятным течением ХСН содержание NT-proBNP, растворимого ST2, ФНО- α и ИЛ-1 β были существенно выше по сравнению с лицами с благоприятным течением ХСН.

Количество пациентов, серопозитивных по ЦМВ, в группе с неблагоприятным течением ХСН было значимо больше по сравнению с группой благоприятного течения ХСН ($p = 0,024$). У серопозитивных по ЦМВ пациентов, у которых в течение 24 месяцев наблюдения регистрировалось прогрессирование ХСН, уровень вирусной нагрузки, определяемый по содержанию ДНК ЦМВ в 1 мл крови, был существенно выше по сравнению с больными, у которых была положительная динамика в клинико-инструментальных критериях ХСН (2 232,0 копий/мл [1 687,0; 2 765,0] и 1 245 копий/мл [991,3; 1 592,0], соответственно, $p < 0,001$).

По проводимой терапии, исследованные пациенты по большинству классов препаратов, рекомендуемых для лечения ХСН, были сопоставимы кроме ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2, которые существенно чаще ($p = 0,039$) применялись у больных с неблагоприятным течением ХСН, так как среди них исходно было больше пациентов с ФВ ЛЖ менее 40%, при которой,

согласно российским клиническим рекомендациям по сердечной недостаточности 2020 года, действовавших на момент включения в исследование, данный класс лекарственных препаратов рекомендовался, включая и больных без сахарного диабета [11].

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика исследованных групп

Характеристика	Благоприятное течение ХСН (n = 84)	Неблагоприятное течение ХСН (n = 67)	P
Пол, мужчины, n (%)	55 (65,5)	39 (58,2)	0,455
Индекс массы тела, кг/м ²	30,1 [25,1; 33]	27,7 [24,5; 32,4]	0,146
Возраст, лет	57 [52; 63]	59 [55; 63]	0,187
ПИКС, n (%)	52 (61,9)	44 (65,7)	0,758
Количество инфарктов миокарда в анамнезе, n (%)	32 (38,1)	23 (34,3)	0,214
0	40 (47,6)	27 (40,3)	
1	10 (11,9)	12 (17,9)	
2	2 (2,4)	2 (3,0)	
3	0 (0)	3 (4,5)	
4			
Давность инфаркта миокарда, лет	3,0 [1,5; 4,0]	2,5 [2,0; 4,0]	0,363
Фибрилляция предсердий, n (%)	28 (33,3)	27 (40,3)	0,476
Реваскуляризация в анамнезе, n (%)	59 (70,2)	50 (74,6)	0,678
Стадия ХСН, n (%)	63 (75)	37 (55,2)	0,038
1	21 (25)	30 (44,8)	
2			
ФК ХСН, n (%)	39 (46,4)	21 (31,3)	0,146
· ФК 2	28 (33,3)	26 (38,8)	
· ФК 3	17 (20,2)	20 (29,9)	
· ФК 4			
Тест 6-минутной ходьбы, м	289,5 [188,0; 362,0]	233,0 [139,0; 331,5]	0,041
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	47,0 [39,0; 56,0]	52,0 [42,0-61,0]	0,102
Нарушение углеводного обмена, n (%)	12 (14,3)	8 (11,9)	0,857
ЦМВ+, n (%)	34 (40,5)	45 (67,2)	0,024
ДНК ЦМВ, копий/мл	1245,0 [991,3; 1592,0]	2232,0 [1687,0; 2765,0]	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	350,0 [284,0; 526,0]	607,0 [378,5; 920,5]	<0,001
ST2, пг/мл	23,2 [22,3; 26,1]	27,8 [26,5; 31,3]	0,035
ФНО-α, пг/мл	6,1 [4,7; 9,1]	9,4 [6,8; 11,8]	0,02
Интерлейкин-1β, пг/мл	16,1 [14,2; 19,0]	19,7 [15,3; 23,6]	0,039
ФВ ЛЖ, %	44,5 [39,0; 54,8]	41,0 [36,0; 45,5]	0,116
Конечно-диастолический размер, мм	52,0 [49,0; 59,0]	57,0 [54,0; 61,6]	0,042
Конечно-систолический размер, мм	41,0 [35,8; 47,0]	45,0 [40,0; 49,0]	0,059
Терапия ХСН, n (%)	49 (58,3)	46 (68,7)	0,342
· иАПФ	35 (41,7)	21 (31,3)	0,353
· валсартан + сакубитрил	80 (95,2)	62 (92,5)	0,872
· β-адреноблокатор	65 (77,4)	53 (79,1)	0,892
· АМКР	44 (52,4)	49 (73,1)	0,039
· ингибиторы SLTG-2	56 (66,7)	52 (77,6)	0,359
· диуретики			

Примечание. ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЦМВ – цитомегаловирус, ЦМВ+ – серопозитивные пациенты, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, SLTG-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2.

ROC-анализ по комбинированной конечной точке в зависимости от медианы ДНК ЦМВ показал, что у серопозитивных пациентов содержание ДНК ЦМВ более 1 687 копий/мл прогнозирует с чувствительностью 67% и специфичностью 81% неблагоприятные сердечно-сосудистые события у больных ХСН в течение 2 лет ($AUC = 0,763$, $p < 0,001$). Также содержание ДНК ЦМВ более 1 687 копий/мл с чувствительностью 68% и специфичностью 92% прогнозирует наступление летального исхода от сердечно-сосудистых причин в течение 24-х месяцев ($AUC = 0,844$, $p < 0,001$).

Таблица 2

ROC-анализ чувствительности и специфичности биомаркеров в прогнозе развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальности у больных ХСН в течение 24 месяцев

Показатель	Летальность				Комбинированная конечная точка			
	Чувств., %	Спец., %	AUC	P	Чувств., %	Спец., %	AUC	P
ЦМВ, копий/мл	68	92	0,84	<0,001	67	81	0,76	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	63	64	0,68	0,017	66	71	0,72	<0,001
ФНО- α , пг/мл	68	71	0,72	0,02	91	43	0,73	<0,001
ИЛ-1 β , пг/мл	63	72	0,72	0,003	57	77	0,67	<0,001
ST2, пг/мл	63	90	0,81	<0,001	89	68	0,84	<0,001

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β , чувств. – чувствительность, спец. – специфичность, AUC – площадь под кривой.

При проведении однофакторного анализа риска развития летального исхода и сердечно-сосудистых событий по комбинированной конечной точке в течение 24-х месяцев выявлены высокие риски по всем исследованным показателям (табл. 3). При этом наибольший риск летального исхода ($OR = 8,57$; 95% ДИ = 1,98–37,1; $p = 0,004$) и наступления события по комбинированной конечной точке ($OR = 3,17$; 95% ДИ = 1,78–5,64; $p < 0,001$) зарегистрирован у серопозитивных по ЦМВ пациентов. Другие маркеры продемонстрировали отношение рисков развития летального исхода в течение 2-х лет от 1,14 (95% ДИ = 1,06–1,24; $p < 0,001$) для ИЛ-1 β до 1,42 (95% ДИ = 1,21–1,66; $p < 0,001$) для растворимого ST2, по комбинированной конечной точке – от 1,1 для ИЛ-1 β (95% ДИ = 1,05–1,15; $p < 0,001$) до 1,30 для растворимого ST2 (95% ДИ = 1,18–1,42; $p < 0,001$).

Таблица 3

Относительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий
(однофакторный анализ)

Показатель	Летальность			Комбинированная конечная точка		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
ЦМВ+	8,57	1,98, 37,1	0,004	3,17	1,78, 5,64	<0,001
ЦМВ, на 100 копий/мл	1,17	1,10, 1,24	<0,001	1,11	1,08, 1,14	<0,001
NT-proBNP, на 100 пг/мл	1,17	1,04, 1,31	0,009	1,2	1,12, 1,28	<0,001
ФНО- α , пг/мл	1,22	1,09, 1,38	<0,001	1,21	1,12, 1,30	<0,001
ИЛ-1 β , пг/мл	1,14	1,06, 1,24	<0,001	1,1	1,05, 1,15	<0,001
ST2, пг/мл	1,42	1,21, 1,66	<0,001	1,3	1,18, 1,42	<0,001

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус, ЦМВ+ – серопозитивные пациенты, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β , ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

По результатам многофакторного анализа выявлен повышенный риск развития летального исхода ($OR = 1,24$; 95% ДИ = 1,12–1,38; $p < 0,001$) и наступления события по комбинированной конечной точке ($OR = 1,12$; 95% ДИ = 1,07–1,18; $p < 0,001$) при увеличении на каждые 100 копий/мл ДНК ЦМВ (табл. 4). Из остальных переменных показано значимое повышение риска неблагоприятного сердечно-сосудистого события в течение 24-х месяцев только для NT-proBNP ($OR = 1,20$; 95% ДИ = 1,01–1,43; $p = 0,041$).

Относительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий
(многофакторный анализ)

Показатель	Летальность			Комбинированная конечная точка		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
ЦМВ, на 100 копий/мл	1,24	1,12, 1,38	<0,001	1,12	1,07, 1,18	<0,001
NT-proBNP, на 100 пг/мл	0,89	0,66, 1,20	0,449	1,2	1,01, 1,43	0,041
ФНО-α, пг/мл	0,83	0,61, 1,11	0,211	1	0,85, 1,18	0,976
ИЛ-1β, пг/мл	1	0,85, 1,16	0,952	0,93	0,86, 1,02	0,124
Пол, мужской	0,63	0,14, 2,83	0,547	0,79	0,36, 1,73	0,553
Возраст, лет	1,09	0,93, 1,27	0,313	1,02	0,94, 1,10	0,703
Фибрилляция предсердий	1,72	0,59, 5,00	0,318	1,15	0,63, 2,09	0,656
ФК ХСН 4	2,42	0,38, 15,3	0,348	0,46	0,15, 1,47	0,192

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, ИЛ-1β – интерлейкин-1β, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Обсуждение.

Сердечная недостаточность является одной из основных причин смертности во всем мире. Поэтому необходимы надежные маркеры, посредством которых врач сможет определить прогноз течения ХСН в течение определенных временных интервалов наблюдения за пациентами.

Биомаркеры играют ключевую роль в современной медицине, выступая в качестве молекулярных индикаторов физиологических состояний, патологических процессов и эффективности фармакологического вмешательства. Для того чтобы биомаркер был признан клинически значимым, он должен соответствовать строгим требованиям: высокая чувствительность и специфичность, а также наличие быстрых, точных, воспроизводимых, стандартизированных и экономически эффективных методов его количественного определения [12]. В контексте сердечной недостаточности, ряд биомаркеров, включая NT-proBNP, тропонин, растворимый ST2 и галектин-3, уже доказали свою надежность в прогнозировании частоты возникновения, тяжести и исходов заболевания [13].

Чтобы новый биомаркер можно было считать полезным для ведения пациентов с сердечной недостаточностью, он должен демонстрировать клиническую ценность в одной или нескольких из следующих областей: диагностика, прогностическая оценка посредством стратификации риска, мониторинг терапевтического ответа или раннее выявление серьезных сердечно-сосудистых событий, таких как смерть или острый инфаркт миокарда [14].

В соответствии с текущими клиническими руководствами, натрийуретические пептиды, такие как BNP или его N-концевой предшественник (NT-proBNP), являются признанными эталонными биомаркерами для оценки сердечной недостаточности. Однако следует учитывать, что интерпретация их уровней может быть затруднена из-за влияния множества клинических факторов, включая возрастные изменения, половые различия, степень нарушения функции почек, индекс массы тела (особенно при наличии ожирения), статус щитовидной железы, наличие сопутствующих заболеваний легких и анемии [10]. Следовательно, для более глубокого понимания патофизиологических процессов, лежащих в основе сердечной недостаточности, целесообразно проводить дополнительное исследование других биомаркеров, основанных на понимании этиологии и патогенеза заболевания.

Результаты нашего исследования показали, что содержание ДНК ЦМВ более 1 687 копий/мл позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые события, сердечно-сосудистую смерть в течение 24-х месяцев. Из других исследованных биомаркеров только растворимый ST2 показал сопоставимую чувствительность и специфичность в отношении прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти. ИЛ-1β, ФНО-α и NT-proBNP уступали титру ДНК ЦМВ и уровням растворимого ST2 в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Предыдущие исследования также продемонстрировали высокую значимость уровней растворимого ST2 в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН. Так было доказано, что концентрация растворимого ST2 имеет важное прогностическое значение как при острой, так и при хронической сердечной недостаточности. Использование мультимаркерного подхода с применением растворимого ST2 и NT-proBNP улучшает стратификацию риска и позволяет более точно выявлять пациентов с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая смертность. В отличие от NT-proBNP, на прогностическую эффективность ST2 не оказывают существенного влияния такие распространенные сопутствующие факторы, как ожирение, пожилой возраст, фибрилляция предсердий или нарушение функции почек [15]. Высокая прогностическая значимость уровня ДНК ЦМВ у больных ХСН в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая летальный исход в течение 24-х месяцев, нами продемонстрирована впервые.

Первоначальный однофакторный анализ нашего исследования не выявил существенного прогностического значения количества вирусной нагрузки ЦМВ для неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, по сравнению с другими биомаркерами. Однако качественное определение ЦМВ, указывающее на сам факт наличия вируса, продемонстрировало высокую прогностическую способность. У пациентов с ЦМВ-инфекцией (серопозитивных) риск смерти в течение 24 месяцев увеличивается в 8,57 раз, а риск комбинированного неблагоприятного исхода – в 3,17 раз по сравнению с серонегативными пациентами. Эти риски значительно выше, чем у пациентов с повышенными уровнями NT-proBNP, ФНО- α , ИЛ-1 β , ST2 и ДНК ЦМВ.

Ситуация изменилась при многофакторном анализе. Здесь уровень вирусной нагрузки ЦМВ стал значимым предиктором. Каждое увеличение на 100 копий/мл ДНК ЦМВ ассоциировалось с повышением риска летального исхода в 1,24 раза и комбинированного неблагоприятного исхода в 1,12 раза. В этом комплексном анализе вирусная нагрузка превосходила по прогностической силе такие факторы, как пол, возраст, фибрилляция предсердий, функциональный класс ХСН и уровни ФНО- α , ИЛ-1 β . Среди прочих переменных только NT-proBNP показал значимость для прогнозирования комбинированного исхода, но не для прогнозирования сердечно-сосудистой смерти.

Предыдущие клинические исследования показали, что сердечная недостаточность связана с повышением биомаркеров воспалительного процесса, таких как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), ФНО- α , растворимый ST2 [2, 3, 16]. С другой стороны, ЦМВ-инфекция, будучи системным заболеванием, способна вызывать скрытое, субклиническое воспаление. Одним из ключевых маркеров этого воспаления является С-реактивный белок (СРБ), который, как показали многочисленные исследования, отражает интенсивность воспалительного процесса и чувствительно реагирует на повреждение тканей. Его уровень напрямую коррелирует с тяжестью сердечной недостаточности [17]. Уровень СРБ в сыворотке крови повышается при различных формах ишемической болезни сердца: стабильной и нестабильной стенокардии, а также при остром инфаркте миокарда [18]. Проспективные исследования подтвердили, что высокочувствительный СРБ является независимым предиктором инфаркта миокарда. Более того, устойчиво высокий уровень СРБ указывает на повышенный риск развития коронарных событий [19]. Примечательно, что уровень СРБ тесно связан с уровнем вирусной ДНК ЦМВ [20], подтверждая гипотезу об участии ЦМВ инфекции в развитии воспалительного процесса при ХСН.

Исследования, проведенные Tang-Feldman Y.J. et al., пролили свет на механизм, с помощью которого ЦМВ провоцирует воспалительные процессы [21]. Ключевым звеном в этом процессе является высвобождение арахидоновой кислоты после заражения клеток ЦМВ. Эта кислота, в свою очередь, запускает каскад реакций, катализируемый циклооксигеназой (ЦОГ). ЦОГ, активируясь ранними вирусными белками IE-72/IE-86, приводит к увеличению продукции активных форм кислорода (АФК). Повышенная концентрация АФК играет решающую роль в активации фактора транскрипции NF- κ B, который в неактивном состоянии находится в цитоплазме клетки. Активация NF- κ B запускает экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-8. Дальнейшие исследования Prochnau D. et al. подтвердили значительное повышение уровня ряда воспалительных факторов, включая ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор роста тромбоцитов, в гладкомышечных клетках сосудов через 24 и 72

часа после инфицирования ЦМВ [22]. ИЛ-6, помимо прямого повреждающего действия, также стимулирует эндотелиоциты к высвобождению моноцитарного хемоаттрактантного белка-2 (CCL-2). CCL-2 привлекает в интиму дополнительные моноциты и лимфоциты, усиливая воспаление в пораженной области. ИЛ-8, в свою очередь, активирует нейтрофилы, которые в процессе так называемого «окислительного взрыва» выделяют огромное количество АФК. Этот поток АФК создает порочный круг, дальнейшим стимулируя выработку NF-κB и, следовательно, ещё большего количества воспалительных факторов. В итоге, взаимодействие всех этих факторов образует сложную сеть взаимосвязанных процессов, где каждый фактор влияет на другие, усугубляя воспаление и способствуя развитию и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии. ЦМВ, через свое влияние на продукцию АФК и активацию NF-κB, играет ключевую роль в этом патологическом каскаде [22], подчеркивая важность исследования взаимосвязи вирусной инфекции и развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также сравнения значимости маркеров ЦМВ инфекции (качественных и количественных) с ранее исследованными биомаркерами воспаления, такими как ФНО-α, ИЛ-1β, растворимым ST2 и «золотым» диагностическим и прогностическим маркером при ХСН - NT-proBNP, в прогнозировании особенностей течения ХСН и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Заключение:

1. Серопозитивный статус к ЦМВ у больных ХСН является лучшим прогностическим маркером прогрессирования сердечной дисфункции и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 24 месяцев по сравнению с используемым в клинической практике для прогнозирования течения ХСН предшественником мозгового натрийуретического пептида, а также с такими биомаркерами, как ФНО-α, ИЛ-1β, растворимый ST2 и ММР-9.
2. Уровень вирусной нагрузки ЦМВ при оценке риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 24 месяцев превосходит по прогностической значимости такие переменные, как пол и возраст пациента, наличие фибрилляции предсердий и 4 ФК ХСН, уровни NT-proBNP, ФНО-α и ИЛ-1β.
3. Для прогноза развития сердечно-сосудистой смерти и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 24 месяцев у пациентов ХСН целесообразно проводить качественный и качественный анализ на ЦМВ.

Сведения о финансировании и конфликте интересов. Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе авторов.

Шилов С.Н. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Маянская С.Д. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Панкова И.В. – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Березикова Е.Н. – 10% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, утверждение окончательного текста статьи).

Попова А.А. – 10% (разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Пинхасов Б.Б. – 10% (разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Boulet J., Sridhar V.S., Bouabdallaoui N. et al. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies. *Inflamm Res.* 2024. 73 (5). 709–723. doi: 10.1007/s00011-023-01845-6.
2. Хазова Е.В., Булашова О.В. Роль системного воспаления при сердечной недостаточности.

- Казанский медицинский журнал. 2021. 102 (4). 510–517. doi: 10.17816/KMJ2021-510.
3. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Тукиш О.В. и др. Биомаркеры воспаления в прогнозировании исходов хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии: результаты факторного анализа. Кардиология. 2024. 64 (2). 18–26. doi: 10.18087/cardio.2024.2.n2465.
 4. Napke N., Heinrichs M., Ashour D. et al. Identification of a novel cardiac epitope triggering T-cell responses in patients with myocardial infarction. J Mol Cell Cardiol. 2022. 173. 25–29. doi: 10.1016/j.yjmcc.2022.09.001.
 5. Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. и др. Цитомегаловирусная инфекция как фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью. Практическая медицина. 2023. 21 (5). 18–24. doi: 10.32000/2072-1757-2023-5-18-24.
 6. Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. и др. Уровень антител к цитомегаловирусу и прогрессирование хронической сердечной недостаточности. Сибирский научный медицинский журнал. 2024. 44 (3). 183–190. doi: 10.18699/SSMJ20240320.
 7. Griffiths P., Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. Nat Rev Microbiol. 2021. 19 (12). 759–773. doi: 10.1038/s41579-021-00582-z.
 8. Мальцева С.В., Пигаревский П.В., Давыдова Н.Г., Снегова В.А. Роль цитомегаловируса и интерлейкина-8 в дестабилизации атеросклеротических поражений у человека // Медицинский академический журнал. 2021. 21 (1). 11–17. doi: 10.17816/MAJ58500.
 9. Stowe R.P., Kozlova E.V., Yetman D.L. et al. Chronic herpesvirus reactivation occurs in aging. Exp Gerontol. 2007. 42 (6). 563–70. doi: 10.1016/j.exger.2007.01.005.
 10. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024. 29 (11). 6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162.
 11. Российское кардиологическое общество (РКО) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020. 5 (11). 4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
 12. Kovenskiy A., Mukhatayev Z., Sailybayeva A. et al. Diagnostic and prognostic value of circulating biomarkers in heart failure. Front Cardiovasc Med. 2025. 12. 1633164. doi: 10.3389/fcvm.2025.1633164.
 13. Berezin A.E., Berezin A.A. Biomarkers in Heart Failure: From Research to Clinical Practice. Ann Lab Med. 2023. 43 (3). 225–236. doi: 10.3343/alm.2023.43.3.225.
 14. Bastos J.M., Scala N., Perpétuo L. et al. Integrative bioinformatic analysis of prognostic biomarkers in heart failure: Insights from clinical trials. Eur J Clin Invest. 2025. 55 (4). e70010. doi: 10.1111/eci.70010.
 15. Sciatti E., Merlo A., Scangiuzzi C. et al. Prognostic Value of sST2 in Heart Failure. J Clin Med. 2023. 12 (12). 3970. doi: 10.3390/jcm12123970.
 16. Romero-Cabrera J.L., Ankeny J., Fernández-Montero A. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Advanced Biomarkers for Predicting Incident Cardiovascular Disease among Asymptomatic Middle-Aged Adults. Int J Mol Sci. 2022. 23 (21). 13540. doi: 10.3390/ijms232113540.
 17. Zhang P., Mo D., Lin F., Dai H. Relationship between novel inflammatory markers derived from high-sensitivity C-reactive protein and heart failure: a cross-sectional study. BMC Cardiovasc Disord. 2025. 25 (1). 111. doi: 10.1186/s12872-025-04558-2.
 18. Lamabadusuriya D., Jayawardene P., Cader F.A., Wickramarachchi U. High-sensitivity C-reactive protein and its role in coronary atherosclerotic disease: a review of current literature. Postgrad Med J. 2025. 102 (1203). 17–24. doi: 10.1093/postmj/qgaf093.
 19. Hartley A., Rostamian S., Kaura A. et al. The relationship of baseline high-sensitivity C-reactive protein with incident cardiovascular events and all-cause mortality over 20 years. EBioMedicine. 2025. 117. 105786. doi: 10.1016/j.ebiom.2025.105786.
 20. Никитская Е.А., Гривель Ж.Ш., Марюхнич Е.В. и др. Цитомегаловирус в плазме больных острым коронарным синдромом. ACTA NATURAE. 2016. 2 (29). 114–119. DOI: 10.32607/20758251-2016-8-2-102-107.

21. Tang-Feldman Y.J., Lochhead S.R., Lochhead G.R. et al. Murine cytomegalovirus (MCMV) infection upregulates P38 MAP kinase in aortas of Apo E KO mice: a molecular mechanism for MCMV-induced acceleration of atherosclerosis. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013. 6 (1): 54–64. doi: 10.1007/s12265-012-9428-x.
22. Prochnau D., Straube E., Figulla H.R., Rödel J. Supra-additive expression of interleukin-6, interleukin-8 and basic fibroblast growth factor in vascular smooth muscle cells following coinfection with *Chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus as a novel link between infection and atherosclerosis. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2012. 23 (2). e26–30. doi: 10.1155/2012/987476.

References:

1. Boulet J., Sridhar V.S., Bouabdallaoui N. et al. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies. *Inflamm Res.* 2024. 73 (5). 709–723. doi: 10.1007/s00011-023-01845-6.
2. Khazova E.V., Bulashova O.V. The role of systemic inflammation in heart failure. *Kazan Medical Journal.* 2021. 102 (4). 510–517. doi: 10.17816/KMJ2021-510. In Russian.
3. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Tukish O.V. et al. Biomarkers of Inflammation in Predicting the Outcomes of Heart Failure of Ischemic Etiology: the Results of Factor Analysis. *Kardiologiya.* 2024. 64 (2). 18–26. doi: 10.18087/cardio.2024.2.n2465. In Russian.
4. Hapke N., Heinrichs M., Ashour D. et al. Identification of a novel cardiac epitope triggering T-cell responses in patients with myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 2022. 173. 25–29. doi: 10.1016/j.yjmcc.2022.09.001.
5. Shilov S.N., Berezhikova E.N., Mayanskaya S.D., et al. Cytomegalovirus infection as a risk factor for adverse cardiovascular events in patients with chronic heart failure. *Practical medicine.* 2023. 21 (5). 18–24. doi: 10.32000/2072-1757-2023-5-18-24. In Russian.
6. Shilov S.N., Berezhikova E.N., Mayanskaya S.D., et al. Cytomegalovirus antibody level and progression of chronic heart failure. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2024. 44 (3). 183–190. doi: 10.18699/SSMJ20240320. In Russian.
7. Griffiths P., Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol.* 2021. 19 (12). 759–773. doi: 10.1038/s41579-021-00582-z.
8. Maltseva S.V., Pigarevsky P.V., Davydova N.G., Snegova V.A. The role of cytomegalovirus and interleukin-8 in destabilization of atherosclerotic lesions in humans. *Medical Academic Journal.* 2021. 21 (1). 11–17. doi: 10.17816/MAJ58500. In Russian.
9. Stowe R.P., Kozlova E.V., Yetman D.L. et al. Chronic herpesvirus reactivation occurs in aging. *Exp Gerontol.* 2007. 42 (6). 563–70. doi: 10.1016/j.exger.2007.01.005.
10. Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M. et al. *Russian Journal of Cardiology.* 2024. 29 (11). 6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162. In Russian.
11. Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020. 25 (11). 4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083. In Russian.
12. Kovenskiy A., Mukhatayev Z., Sailybayeva A. et al. Diagnostic and prognostic value of circulating biomarkers in heart failure. *Front Cardiovasc Med.* 2025. 12. 1633164. doi: 10.3389/fcvm.2025.1633164.
13. Berezin A.E., Berezin A.A. Biomarkers in Heart Failure: From Research to Clinical Practice. *Ann Lab Med.* 2023. 43 (3). 225–236. doi: 10.3343/alm.2023.43.3.225.
14. Bastos J.M., Scala N., Perpétuo L. et al. Integrative bioinformatic analysis of prognostic biomarkers in heart failure: Insights from clinical trials. *Eur J Clin Invest.* 2025. 55 (4). e70010. doi: 10.1111/eci.70010.
15. Sciatti E., Merlo A., Scangiuizzi C. et al. Prognostic Value of sST2 in Heart Failure. *J Clin Med.* 2023. 12 (12). 3970. doi: 10.3390/jcm12123970.
16. Romero-Cabrera J.L., Ankeny J., Fernández-Montero A. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Advanced Biomarkers for Predicting Incident Cardiovascular Disease among Asymptomatic Middle-Aged Adults. *Int J Mol Sci.* 2022. 23 (21). 13540. doi: 10.3390/ijms232113540.
17. Zhang P., Mo D., Lin F., Dai H. Relationship between novel inflammatory markers derived from high-sensitivity C-reactive protein and heart failure: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2025. 25

- (1). 111. doi: 10.1186/s12872-025-04558-2.
18. Lamabadusuriya D., Jayawardene P., Cader F.A., Wickramarachchi U. High-sensitivity C-reactive protein and its role in coronary atherosclerotic disease: a review of current literature. *Postgrad Med J.* 2025. 102 (1203). 17–24. doi: 10.1093/postmj/qgaf093.
 19. Hartley A., Rostamian S., Kaura A. et al. The relationship of baseline high-sensitivity C-reactive protein with incident cardiovascular events and all-cause mortality over 20 years. *EBioMedicine.* 2025. 117. 105786. doi: 10.1016/j.ebiom.2025.105786.
 20. Nikitskaya E.A., Griewel Zh.Sh., Mariukhnich E.V. et al. Cytomegalovirus in Plasma of Acute Coronary Syndrome Patients. *ACTA NATURAE.* 2016. 2 (29). 114–119. doi: 10.32607/20758251-2016-8-2-102-107. In Russian.
 21. Tang-Feldman Y.J., Lochhead S.R., Lochhead G.R. et al. Murine cytomegalovirus (MCMV) infection upregulates P38 MAP kinase in aortas of Apo E KO mice: a molecular mechanism for MCMV-induced acceleration of atherosclerosis. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013. 6 (1): 54–64. doi: 10.1007/s12265-012-9428-x.
 22. Prochnau D., Straube E., Figulla H.R., Rödel J. Supra-additive expression of interleukin-6, interleukin-8 and basic fibroblast growth factor in vascular smooth muscle cells following coinfection with *Chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus as a novel link between infection and atherosclerosis. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2012. 23 (2). e26–30. doi: 10.1155/2012/987476.

Информация об авторах:

1. **Шилов Сергей Николаевич** – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии; e-mail: newsib54@gmail.com; ORCID ID: 0000-0002-7777-6419; Author ID РИНЦ: 646890; Author ID Scopus: 14066755500.
2. **Маянская Светлана Дмитриевна** – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии; e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395.
3. **Панкова Ирина Владимировна** - ассистент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии; e-mail: pankovairin@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-7864-3194.
4. **Березикова Екатерина Николаевна** – д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней им. акад. Л.Д. Сидоровой; e-mail: cardio@enberezikova.ru; ORCID ID: 0000-0002-9630-0213; Author ID РИНЦ: 512551; Author ID Scopus: 26641075000.
5. **Попова Анна Александровна** – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики; e-mail: annpopova24@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-2645-162X.
6. **Пинхасов Борис Борисович** – д.м.н. доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии; e-mail: pin71nsk@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4579-425X.

Author information:

1. **Shilov S.N.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathological Physiology; e-mail: newsib54@gmail.com; ORCID ID: 0000-0002-7777-6419; Author ID Scopus: 14066755500.
2. **Mayanskaya S.D.**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy; e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395.
3. **Pankova I.V.**, Assistant Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathological Physiology; e-mail: pankovairin@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-7864-3194.
4. **Berezikova E.N.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Internal Medicine named after academician L.D. Sidorova; e-mail: cardio@enberezikova.ru; ORCID ID: 0000-0002-9630-0213; Author ID Scopus: 26641075000.

5. **Порова А.А.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice; e-mail: annpopova24@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-2645-162X.
6. **Pinkhasov B.B.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathological Physiology; e-mail: pin71nsk@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4579-425X.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026