

УДК 616-06

DOI 10.24412/2312-2935-2024-5-443-454

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

И.В. Кочеткова, Е.В. Гостева

ФГБОУ ВО «Воронежский Государственный Медицинский Университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж

Введение. ХСН является сложным заболеванием, в основе которого лежит ряд патогенетических процессов, вызывающих образование разных соединений в процессе его развития. Эти соединения можно определить как биомаркеры. Растущий интерес к анализу связи между показателем sST2 и прогнозом развития хронической сердечной недостаточности можно обосновать несколькими аспектами. Прежде всего, концентрация sST2 увеличивается под воздействием разнообразных факторов риска для этого состояния, включая ишемическую болезнь сердца, гипертензию, диабет 2 типа, ожирение и другие.

Цель- изучение уровня биомаркера sST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы. В рамках научного проекта было вовлечено 120 пациентов, борющихся с хронической сердечной недостаточностью. Эти участники были распределены по кардиологическим отделениям, размещенным в структуре Воронежской областной клинической больницы №1. В демографическом разрезе, женщины занимали большинство — 62,5% (75 из 120 участников), в то время как доля мужчин составила 37,5% (45 из 120 участников). Исследование разделилось на две фазы. Первая заключалась в получении согласия от пациентов, сборе анамнеза и осуществлении необходимых лабораторных и инструментальных исследований (включая ЭКГ и эхокардиографию). На втором этапе исследовались изменения в клинической картине ХСН за год.

Результаты. Среднее значение sST2 достигло 32,15 нг/мл у исследуемой группы. В большинстве случаев, у пациентов, отнесенных к I функциональному классу, наблюдалось стабильное течение заболевания без явных признаков ухудшения. Однако, в группе с II функциональным классом, данные указывают на равное распределение между пациентами со стабильным состоянием и теми, кто переживал фазы декомпенсации. В отличие от предыдущих, пациенты с III функциональным классом чаще сталкивались с декомпенсацией, указывая на обострение хронической сердечной недостаточности в течение последующего года. Для пациентов, классифицированных как IV функциональный класс, стабильное течение болезни не было зафиксировано вообще.

Обсуждения. Наблюдаемый уровень sST2 согласуется с данными научных публикаций.

Выводы. Установлено, что уровень sST2 в данной подгруппе выше, чем референтные значения для общей популяции. Анализ sST2 и NT-proBNP выявил их корреляцию с другими показателями, указывающими на прогрессирование ХСН. Это позволяет заключить о патогенетической роли этих биомаркеров в развитии различных патологических процессов, ведущих к ухудшению ХСН. Повышение sST2 ассоциировано с усугублением течения заболевания.

Ключевые слова: биомаркеры сердечной недостаточности, предсказание, селективный растворимый лиганд ST2, N-концевой пробный натрийуретический пептид типа B

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF BLOOD BIOMARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

I.V. Kochetkova, E.V. Gosteva

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh

Introduction. CHF is a complex disease that is based on a number of pathogenetic processes that induce the formation of different compounds during its development. These compounds can be defined as biomarkers. The growing interest in analyzing the relationship between sST2 and the prognosis of chronic heart failure can be justified by several aspects. First of all, sST2 concentration is increased by a variety of risk factors for this condition, including coronary heart disease, hypertension, type 2 diabetes, obesity, and others.

The aim is to study the level of sST2 biomarker in patients with chronic heart failure.

Materials and Methods. The research project involved 120 patients struggling with chronic heart failure. These participants were distributed among cardiology departments housed within the structure of the Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1. Demographically, women occupied the majority - 62.5% (75 out of 120 participants), while men accounted for 37.5% (45 out of 120 participants). The study was divided into two phases. The first consisted of obtaining consent from the patients, collecting anamnesis and performing the necessary laboratory and instrumental investigations (including ECG and echocardiography). The second phase investigated changes in the clinical picture of CCN over one year.

Results. The mean value of sST2 reached 32.15 ng/mL in the study group. In most cases, patients categorized as functional class I had a stable course of the disease without obvious signs of deterioration. However, in the group with functional class II, the data indicated an equal distribution between patients with a stable condition and those who experienced decompensation phases. In contrast, patients with functional class III were more likely to experience decompensation, indicating an exacerbation of chronic heart failure during the following year. For patients classified as functional class IV, stable disease course was not recorded at all.

Discussion. The observed sST2 levels are consistent with the data from scientific publications.

Conclusions. The level of sST2 in this subgroup was found to be higher than the reference values for the general population. Analysis of sST2 and NT-proBNP revealed their correlation with other indices indicating the progression of CCN. This allows us to conclude about the pathogenetic role of these biomarkers in the development of various pathologic processes leading to deterioration of CHF. Increase of sST2 is associated with aggravation of the disease course.

Keywords: biomarkers of heart failure, prediction, selective soluble ligand ST2, N-terminal probe natriuretic peptide type B

Введение. Использование NT-proBNP в диагностике и терапии больных сопряжено с проблемами, что стало стимулом для поиска новых молекул, способных служить биомаркерами и предоставить дополнительные данные о динамике заболевания. Хроническая сердечная недостаточность характеризуется сложными механизмами

развития, в ходе которых образуются различные молекулы на различных этапах прогрессии заболевания, что позволяет классифицировать их как возможные биомаркеры [1]. Среди ключевых молекул в крови, указывающих на воспалительные процессы при хронической сердечной недостаточности, находится высокочувствительный С-реактивный белок (вч-CRB) [1,2]. Воспалительные процессы могут играть центральную роль в развитии ХСН или способствовать ухудшению состояния здоровья пациентов. Независимая корреляция уровней С-реактивного белка и NT-proBNP с течением болезни и повышенным риском смертности подчеркивает их потенциал как терапевтических целей [2,3].

Основываясь на предыдущем обсуждении, поднимается несколько критичных пунктов по поводу идеальных критериев для биомаркеров. В первую очередь, крайне важно, чтобы их можно было обнаружить в крови на ранних фазах заболевания и в группах с повышенным риском для ранней диагностики и эффективного плана лечения [4]. Подход к терапии должен учитывать множество патогенетических механизмов, и к его проведению нужно подходить с высокой степенью внимания. Не менее важно, чтобы наличие других заболеваний не искажало данные биомаркеров [5,6].

Первоначально было выявлено, что данный биохимический компонент выполняет функцию медиатора, который играет ключевую роль в активации воспалительных процессов. Это стало катализатором для глубокого анализа данного соединения в контексте болезней, характеризующихся избыточной активацией воспалительных реакций, включая сепсис и ревматоидный артрит. В дальнейшем, было обнаружено, что механическое воздействие на миоциты сердца индуцирует повышение уровня экспрессии sST2, что пролило свет на значимость изучения этого биомаркера для понимания механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Растущий интерес к анализу связи между показателем sST2 и прогнозом развития хронической сердечной недостаточности можно обосновать несколькими аспектами. Прежде всего, концентрация sST2 увеличивается под воздействием разнообразных факторов риска для этого состояния, включая ишемическую болезнь сердца, гипертензию, диабет 2 типа, ожирение и другие [8]. Это подтверждает потенциальную значимость sST2 в оценке вероятности развития сердечной недостаточности и в определении стратегий первичной профилактики данного состояния. Более того, sST2 отражает изменения в сердце, вызываемые воспалительными процессами и фиброзом, без прямого участия в гибели

кардиомиоцитов. Это предоставляет основу для исследования новейших способов в терапии хронической сердечной недостаточности в перспективе [7,8, 9].

Цель: изучение уровня биомаркера sST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы. В рамках исследовательской работы были использованы ресурсы и методики, базировавшиеся на возможностях кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, входящей в структуру Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. Этот университет играет значительную роль в системе здравоохранения РФ под эгидой Министерства здравоохранения. Дополнительно, работы велись в условиях Воронежской областной клинической больницы №1, что позволяло обеспечить комплексный подход к получению и анализу данных.

В рамках научного проекта было вовлечено 120 пациентов, борющихся с хронической сердечной недостаточностью. Эти участники были распределены по кардиологическим отделениям, размещенным в структуре Воронежской областной клинической больницы №1. В демографическом разрезе, женщины занимали большинство — 62,5% (75 из 120 участников), в то время как доля мужчин составила 37,5% (45 из 120 участников).

В данном исследовании среднестатистический возраст участвовавших испытуемых равен 66,37 лет с стандартным отклонением 8,47 лет, тогда как значение индекса массы тела (ИМТ) составило 30,06 с отклонением в 4,7. У большинства, а именно 82,5% обследованных лиц, была обнаружена ишемическая болезнь сердца (ИБС). В разрезе функциональных классов распределение следующее: 19 пациентов относились к I функциональному классу, 54 человека — ко II функциональному классу, и 26 — к III. В истории заболеваний 13,45% пациентов был зафиксирован предыдущий инфаркт миокарда. Артериальная гипертензия, как сопутствующий диагноз, присутствовала у 95,83% лиц, столкнувшихся с ИБС.

Из 14 участников исследования- пароксизмальная аритмия, конкретнее, фибрилляция предсердий была диагностирована, в то время как остальные имели нормальный, синусовый ритм. У 35 пациентов произошло ухудшение основного заболевания на фоне вторичного сахарного диабета. Оценка на наличие хронической сердечной недостаточности включала в себя как жалобы пациентов, так и данные, полученные в ходе клинко-диагностических, лабораторных и инструментальных методик исследования. Классификация степени хронической сердечной недостаточности осуществлялась с

помощью шестиминутного теста ходьбы (ШТХ), руководствуясь критериями Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) от 1994 года. Распределение больных по функциональным классам хронической сердечной недостаточности выглядело так: ФК I - 21,67%, ФК II - 47,5%, ФК III - 27,5%, ФК IV - 3,33%.

Терапевтический подход к хронической сердечной недостаточности (ХСН) включает применение β -адреноблокаторов, таких как бисопролол и небивалол, в дозировках от 5 до 10 мг, а также ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), среди которых периндоприл и рамиприл, также в дозировке от 5 до 10 мг. В случае развития побочного эффекта в виде кашля, предпочтение отдается антагонистам рецепторов ангиотензина II, включая лозартан и телмисартан, и антагонистам минералокортикоидных рецепторов, в частности эплеренону, с учетом их дозировки. Для коррекции застойных явлений в лёгочном и системном кровообращении к схеме добавляют диуретические препараты, к примеру, торасемид или диакарб.

Процесс был структурирован в две ключевые фазы: начальная - занималась получением информированного добровольного согласия от участников, регистрацией их симптоматики и истории болезни. В рамках этой же стадии проводились лабораторные анализы, в том числе общий клинический анализ крови, биохимическое исследование и определение уровней биомаркеров. Дополнялись эти исследования применением диагностических инструментальных методик, включая электрокардиографию и ультразвуковое исследование сердца. На второй фазе внимание было сосредоточено на изучении динамики развития хронической сердечной недостаточности в течение одного года.

Следует отметить, что доля курильщиков среди участников исследования составляет 15%.

Основания для исключения включают отсутствие добровольного подтверждения участия и заболевания тяжелых ФК и в стадии декомпенсации. ИБС, стабильная стенокардия при физической нагрузке была выявлена у 82,5% пациентов (n=99). Кроме того, 10,83% из числа больных со ССН перенесли инфаркт миокарда (n=13). Постинфарктный кардиосклероз без клинических проявлений стенокардии на момент обследования был зафиксирован у 2,5% пациентов (n=3).

Артериальная гипертензия была диагностирована у 95,83% больных с диагнозом хронической сердечной недостаточности, что в абсолютных числах составило 115

пациентов. Изолированная хроническая сердечная недостаточность встречалась реже в данной выборке, только у 1,67% участников исследования, что равняется двум лицам.

Каждый из участвовавших в исследовании, страдающий постинфарктным кардиосклерозом (13,3%, n=16), также диагностирован с артериальной гипертензией.

В рассмотренной выборке лиц, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), артериальная гипертензия (АГ) была самым распространенным сопутствующим заболеванием, присутствуя у 95,8% пациентов. Сахарный диабет 2 типа (ССН) обнаруживался с меньшей частотой (82,5%) по сравнению с АГ, однако значительно чаще, нежели перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, зафиксированный лишь у 13,3% исследованных. Наличие коморбидности в виде ССН и перенесенного ИМ было выявлено у 10,83% (n=13) обследованных, тогда как ассоциация АГ и ССН была обнаружена у 80,83% (n=97). Сочетание АГ и ИМ зарегистрировано у 13,33% (n=16) пациентов.

В коллективе испытуемых с диагностированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), наибольшая доля инцидентов, равная 95,8%, была связана с артериальной гипертензией (АГ). Присутствие одновременно ХСН и сердечно-сосудистой недостаточности отмечалось с меньшей частотой — в 82,5% случаев, однако это сочетание было заметно чаще фиксируемым, нежели история инфаркта миокарда (ИМ), отмеченного у 13,3% пациентов. Коморбидность ХСН и ИМ наблюдалась у 10,83% (n=13) участников исследования, в то время как взаимосвязь АГ и ХСН регистрировали значительно чаще — у 80,83% (n=97) лиц. Случаи одновременного проявления АГ и ИМ зафиксированы у 13,33% (n=16).

Результаты. Исследование уровня белка sST2 в венозной крови у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) демонстрирует, что медианное значение концентрации sST2 составляет 32,15 нг/мл. Наименьший измеренный показатель равен 11,27 нг/мл, а самый высокий - 86,33 нг/мл. Критическая отметка в 35 нг/мл считается значимой для предсказания риска ХСН, при этом 65% обследованных (n=78) демонстрируют показатели ниже этого порога, в то время как у 35% (n=42) они выше. Дополнительно оценены средние показатели sST2 в зависимости от функционального класса ХСН. Больные первого функционального класса показали медиану в 24,72 нг/мл, второго - 28,62 нг/мл; для третьего класса зафиксировано 37,11 нг/мл. Максимальные средние значения зафиксированы

у пациентов четвертого класса - 37,74 нг/мл, указывая на прогрессирование уровней sST2 с ухудшением функционального состояния при хронической сердечной недостаточности.

Рисунок 1 демонстрирует гистограмму, отображающую частотное распределение пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), основываясь на концентрации sST2.

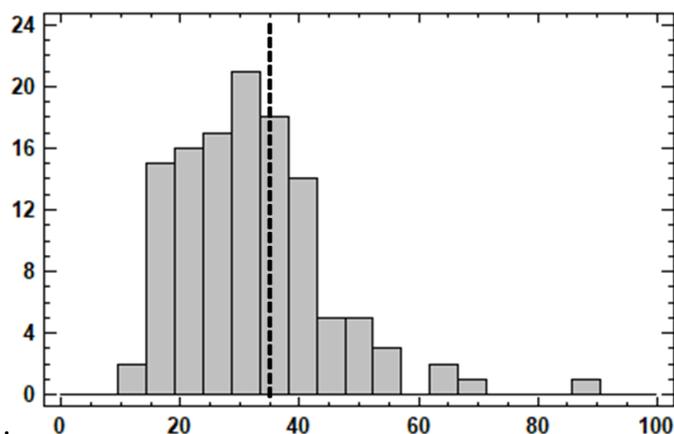


Рисунок 1. Разделение пациентов с хронической сердечной недостаточностью по уровню sST2.

На рисунке 2 представлены диаграммы, демонстрирующие интервалы концентраций sST2 в популяции пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), классифицированных по разным функциональным стадиям заболевания.

I

II

III

IV

0 25 50 75 100 125

Рисунок 2. Диаграмма разброса значений sST2 у больных с разной степенью сердечной недостаточности, классифицированной по функциональным классам.

В исследовании, посвященном выявлению концентрации NT-proBNP у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), обнаружено, что медианный показатель достиг 167,5 пг/мл, что значительно превышает нормативный предел в 125 пг/мл для пациентов в стабильном состоянии. Вариабельность уровня данного биомаркера наблюдалась в

диапазоне от минимального значения в 0 пг/мл до максимального в 2650,0 пг/мл. Было выявлено, что превышение порогового уровня NT-proBNP фиксируется у 60% исследуемых (n=72), в то время как у оставшихся 40% (n=48) показатели остаются в рамках нормы для данного биомаркера. График 3 иллюстрирует распределение пациентов с ХСН в зависимости от уровня NT-proBNP, где по горизонтальной оси представлены значения концентрации NT-proBNP, а по вертикальной - частотность встречаемости каждого из этих значений.

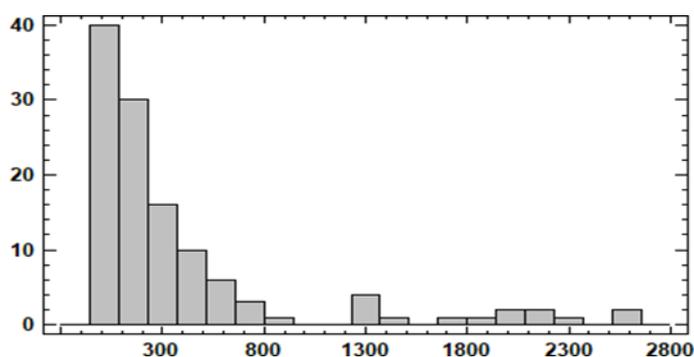


Рисунок 3. Разделение больных хронической сердечной недостаточностью по концентрации NT-proBNP.

В большинстве случаев, у пациентов, отнесенных к I функциональному классу, наблюдалось стабильное состояние заболевания без явных признаков ухудшения. Однако, в группе с II функциональным классом, данные указывают на равное распределение между пациентами со стабильным состоянием и теми, кто переживал фазы декомпенсации. В отличие от предыдущих, пациенты с III функциональным классом чаще сталкивались с декомпенсацией, указывая на обострение хронической сердечной недостаточности в течение последующего года. Для пациентов, классифицированных как IV функциональный класс, стабильное течение болезни не было зафиксировано вообще.

Обсуждение. В ходе анализа данных по среднему значению биомаркера sST2, оно составило 32,15 нг/мл, что сходится с результатами предыдущих исследований, посвященных мониторингу состояния пациентов с диагнозом хроническая сердечная недостаточность. Согласно метаанализу, охватывающему шесть масштабных проспективных исследований, уровень этого индикатора достигал 27 нг/мл [10]. Значительно более высокие показатели sST2 фиксируются при инфекционных патологиях, например, при пневмонии или сепсисе, превышая значения для ХСН. Исследование взаимосвязи между уровнями sST2 и клиническими, а также демографическими характеристиками подчеркивает его роль в

различных физиологических и патологических процессах. Существует противоречивая информация касательно зависимости уровня sST2 от возраста пациентов, в то время как известно, что с возрастом его показатель может увеличиваться. Для здоровых лиц характерны нормативные значения различаются по половому признаку: 3-28 нг/мл для мужчин и 2-16 нг/мл для женщин, в то время как при ХСН половые различия носят минимальный характер[10].

Выводы.

1. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью среднее значение sST2 достигло 32,15 нг/мл, превышая стандартные референсные значения данного биологического маркера для широкой популяции.

2. Биомаркеры sST2 и NT-proBNP показали различные корреляции с несколькими критериями, отражающими усугубление хронической сердечной недостаточности. Они также предоставляют более глубокое понимание механизмов, лежащих в основе взаимодействия данных маркеров с разнообразными патологическими процессами в организме пациентов, что способствует прогрессированию этого заболевания.

3. Исследования показали, что повышение уровней sST2 коррелирует с ростом числа пациентов, страдающих от прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Список литературы

1. Е. А. Попов, Е. А. Полунина, Л. П. Воронина и др. Исследование индикаторов воспалительного процесса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17 (5): 47-52
2. Кожевников, М.В., Беленков Ю.Н. Актуальность и перспективы биомаркеров в диагностике сердечной недостаточности. Кардиология. 2021;61(5): 4-16
3. Pellicori, J. Zhang, J. Cuthbert and et.al. The role of high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: analyzing patient profiles, distinctions in clinical presentations, and pathways to mortality. Cardiovascular Research Journal. 2020;116 (1): 91-100. doi: org/10.1093/cvr/cvz198
4. A. Aimo, A. S. Maisel, V. Castiglione et al. SST2 for outcome prediction in acute heart failure: which is the best cutoff? . Journal of the American College of Cardiology. 2019;74: 478-479. doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.527
5. Метельская В. А., Гуманова, Н. Г. Проверенные биохимические индикаторы

специфичные для кардиологии. "Кардиоваскулярная терапия и профилактика". 2020; 19(4): 123-134

6. Н. Г. Гуманова, М. В. Климушина, Н. Л. Богданова и др. Адекватные биохимические индикаторы, специфичные для кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19 (5): 123-132

7. А. А. Скворцов, О.Ю. Нарусов, М.Д. Муксинова. Роль соматостатина-2 (SST2) как биомаркера в прогнозировании исходе течения у пациентов с декомпенсированным сердечным заболеванием. Кардиология. 2019;59 (11): 18-27

8. I R. Ghali, R. Altara, W. E. Louch, and et.al..L-33/ST2 signaling pathway in cardiovascular disorders: Hypertension and heart failure. Hypertension Journal.2018; 72(4): 818-828. doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11157

9. T. M. Emdin, A. Aimo, G. Vergaro et al. SST2 predicts outcome in chronic heart failure beyond NT-proBNP and high- sensitivity troponin Journal of the American College of Cardiology. 2018; 72(19): 2309-2320. doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2165

10. A. Hasan, W. Aldhahi. Investigated the direct correlation between soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (sST2) levels and Glycated Hemoglobin (HbA1c) in subjects with average blood glucose levels categorized within the Normal/Prediabetic spectrum. Journal of Diabetes, Metabolic Syndrome, and Obesity: Targets and Therapy. 2020;13: 2711-2718. doi.org/10.18535/jmscr/v8i3.106

References

1. E. A. Popov, E. A. Polunina, L. P. Voronina, etc. [The study of indicators of the inflammatory process in patients with chronic heart failure]. [Cardiovascular therapy and prevention]. 2018;17 (5): 47-52 (In Russian)

2. Kozhevnikov, M.V., Belenkov Yu.N. [Relevance and prospects of biomarkers in the diagnosis of heart failure].[Cardiology].2021;61(5): 4-16 (In Russian)

3. Pellicori, J. Zhang, J. Cuthbert and et.al. The role of high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: analyzing patient profiles, distinctions in clinical presentations, and pathways to mortality. Cardiovascular Research Journal. 2020;116 (1): 91-100. doi: org/10.1093/cvr/cvz198

4. A. Aimo, A. S. Maisel, V. Castiglione et al. SST2 for outcome prediction in acute heart failure: which is the best cutoff? . Journal of the American College of Cardiology. 2019;74: 478-479. doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.527

5. Metelskaya V. A., Gumanova, N. G. [Proven biochemical indicators specific to cardiology]. [Cardiovascular therapy and prevention]. 2020; 19(4): 123-134 (In Russian)
6. N. G. Gubanova, M. V. Klimushina, N. L. Bogdanova, etc. [Adequate biochemical indicators specific to cardiology]. [Cardiovascular therapy and prevention]. 2020;19 (5): 123-132(In Russian)
7. A. A. Skvortsov, O.Y. Narusov, M.D. Muksinova [The role of somatostatin-2 (SST2) as a biomarker in predicting the clinical course in patients with decompensated heart disease]. [Cardiology]. 2019;59 (11): 18-27(In Russian)
8. I. R. Ghali, R. Altara, W. E. Louch, and et.al..L-33/ST2 signaling pathway in cardiovascular disorders: Hypertension and heart failure. Hypertension Journal.2018; 72(4): 818-828. doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11157
9. T. M. Emdin, A. Aimo, G. Vergaro et al. SST2 predicts outcome in chronic heart failure beyond NT-proBNP and high- sensitivity troponin Journal of the American College of Cardiology. 2018; 72(19): 2309-2320. doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2165
10. A. Hasan, W. Aldhahi. Investigated the direct correlation between soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (sST2) levels and Glycated Hemoglobin (HbA1c) in subjects with average blood glucose levels categorized within the Normal/Prediabetic spectrum. Journal of Diabetes, Metabolic Syndrome, and Obesity: Targets and Therapy. 2020;13: 2711-2718. doi.org/10.18535/jmscr/v8i3.106

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Кочеткова Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской профилактики, ФГБОУ ВО «Воронежский Государственный Медицинский Университет им. Н.Н. Бурденко», 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая д.10 e-mail: iri4217@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8545-6255, SPIN: 7999-0433.

Гостева Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Воронежский Государственный Медицинский Университет им. Н.Н. Бурденко», 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая д.10 e-mail: yanavr@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8771-2558, SPIN:6512-3585

About the authors

Kochetkova Irina Vladimirovna — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Prevention, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 394036, Russia, Voronezh, Studentskaya str., 10 e-mail: iri4217@yandex.ru . ORCID: 0000-0002-8545-6255, COLOR: 7999-0433.

Gosteva Elena Vladimirovna — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 394036, Russia, Voronezh, Studentskaya str., 10 e-mail: yanavrn@yandex.ru . ORCID: 0000-0002-8771-2558, SPIN:6512-3585

Статья получена: 20.09.2024 г.
Принята к публикации: 20.12.2024 г.