

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Прогностическая значимость биомаркеров NT-proBNP и sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка

Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А. \*, Толмачева А. В., Шведов И. И., Иванников А. А., Акюл Ю. В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Цель.** Изучить прогностическую значимость кардиобиомаркеров – NT-proBNP и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2), у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) и умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ) левого желудочка.

**Материал и методы.** В исследование включены 207 пациентов с ХСН II-IV ФК NYHA (111 мужчин и 96 женщин), средний возраст –  $72,6 \pm 11,4$  лет. На основании данных эхокардиографии (ЭхоКГ) пациенты были разделены на 3 группы: 1 – ХСНсФВ ( $n=85$ ), 2 – ХСНунФВ ( $n=50$ ); 3 (группа сравнения) – ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) ( $n=72$ ). Всем больным, подписавшим информированное согласие, наряду со стандартным обследованием, проводилось количественное определение уровня сывороточных биомаркеров (NT-proBNP и sST2) иммуноферментным анализом. Оценка выживаемости проводилась через 12 месяцев после включения пациента в исследование.

**Результаты.** Исходные значения уровня NT-proBNP у пациентов ХСНунФВ составили  $691,9 [248; 1915,5]$  пг/мл и были значимо выше, чем у ХСНсФВ –  $445,8 [214,6; 945,7]$  пг/мл, но значимо ниже, чем при ХСНнФВ –  $1131,4 [411,5; 3039,5]$  пг/мл,  $p < 0,05$ . Показатели sST2 в группе 1 ( $23,21 [12,17; 48,7]$  нг/мл) и группе 2 ( $27,11 [16,98; 53,76]$  нг/мл) не различались, но были значимо ниже, чем у больных ХСНнФВ ( $44,6 [21,1; 93,5]$  нг/мл). В течение 12 месяцев первичной конечной точки достиг 51 пациент. Смертность от всех причин у больных с ХСНсФВ составила 11,8%, при ХСНунФВ – 31,9% ( $p < 0,05$ ), а ХСНнФВ – 36%. У выживших в течение 12 месяцев пациентов, независимо от исходной ФВ ЛЖ, уровни NT-proBNP и sST2 были значимо ниже, чем умерших. У выживших пациентов с ХСНсФВ, показатели NT-proBNP ( $443 [154; 862,8]$  пг/мл) и sST2 ( $22,8 [12,3; 33,8]$  нг/мл) были ниже, чем у умерших ( $1143,2 [223,9; 2021,9]$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) и  $26,8 [9,6; 74,8]$  нг/мл,  $p > 0,05$ ). У больных ХСНунФВ значения NT-proBNP и sST2 среди выживших и умерших составили  $397,4 [128,9; 1088,5]$  vs  $1939,7 [441,9; 2536]$  пг/мл ( $p = 0,009$ ) и  $18,6 [14,9; 30,27,1]$  vs  $59,9 [53,76; 84,4]$  нг/мл ( $p = 0,002$ ), соответственно. Значимых различий величин NT-proBNP и sST2 у больных с кардиальными и некардиальными причинами смерти выявлено не было. Показатели sST2 у умерших пациентов с ХСНсФВ ( $26,8 [9,6; 74,8]$  нг/мл) и ХСНунФВ ( $59,9 [53,76; 84,4]$  нг/мл) также не имели значимых различий ( $p > 0,05$ ). По данным ROC-анализа у пациентов с ХСН ФВ ЛЖ  $> 40\%$  уровень NT-proBNP  $> 746$  пг/мл (AUC 0,709;  $p = 0,005$ ) с чувствительностью 62% и специфичностью 69% и уровень sST2  $> 27,1$  нг/мл (AUC 0,742;  $p = 0,03$ ) с чувствительностью 80% и специфичностью 75,8% являются предикторами неблагоприятного прогноза.

**Заключение.** Уровни NT-proBNP  $> 746$  пг/мл и sST2  $> 27,1$  нг/мл следует рассматривать как предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов ХСН с ФВ ЛЖ  $> 40\%$ .

**Ключевые слова:** sST2, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, отдаленная выживаемость.



**Для цитирования:** Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Толмачева А. В., Шведов И. И., Иванников А. А., Акюл Ю. В. Прогностическая значимость sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(4):310-319. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2919. EDN ZKXTXD

### Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction

Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A. \*, Tolmacheva A. V., Shvedov I. I., Ivannikov A. A., Akyol Yu. V.  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Aim.** To study the prognostic significance of NT-proBNP and growth stimulation expressed gene 2 (ST2) in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and mildly reduced ejection fraction (HFmrEF).

**Material and methods.** The study included 207 patients with NYHA class II-IV (111 men and 96 women) with mean age of  $72,6 \pm 11,4$  years. Depending on echocardiographic data, patients were divided into 3 groups: 1 – HFpEF ( $n=85$ ), 2 – HFmrEF ( $n=50$ ); 3 (comparison group) – HF with reduced EF (HFrEF) ( $n=72$ ). All patients who signed the informed consent, along with the standard examination, underwent a quantitative determination of the serum biomarker levels (NT-proBNP and sST2) by enzyme immunoassay. Survival was assessed 12 months after the enrollment.

**Results.** The initial values of NT-proBNP level in patients with HFmrEF were  $691,9 [248; 1915,5]$  pg/ml and were significantly higher than in HFpEF –  $445,8 [214,6; 945,7]$  pg/ml, but significantly lower than in HFrEF –  $1131,4 [411,5; 3039,5]$  pg/ml,  $p < 0,05$ . The sST2 values in group 1 ( $23,21 [12,17; 48,7]$  ng/ml) and group 2 ( $27,11 [16,98; 53,76]$  ng/ml) did not differ, but were significantly lower, than in patients with HFrEF ( $44,6 [21,1; 93,5]$  ng/ml). Within 12 months, 51 patients reached the primary endpoint. All-cause mortality in patients with HFpEF was 11,8%, in HFmrEF – 31,9% ( $p < 0,05$ ), and HFrEF – 36%. In patients who survived for 12 months, regardless of the initial EF, NT-proBNP and sST2 levels were significantly lower than those who died. In survivors with HFpEF, NT-proBNP ( $443 [154; 862,8]$  pg/ml) and sST2 ( $22,8 [12,3; 33,8]$  ng/ml) values were lower than in those who died ( $1143,2 [223,9; 2021,9]$  pg/ml,  $p < 0,05$ ) and  $26,8 [9,6; 74,8]$  ng/ml,  $p > 0,05$ ). In patients with HFmrEF, NT-proBNP and sST2 values among survivors and deceased patients were  $397,4 [128,9; 1088,5]$  vs  $1939,7 [441,9; 2536]$  pg/

ml ( $p=0,009$ ) and 18,6 [14,9;30,27,1] vs 59,9 [53,76;84,4] ng/mL ( $p=0,002$ ), respectively. There were no significant differences in NT-proBNP and sST2 values in patients with cardiac and non-cardiac death. sST2 in deceased patients with HFpEF (26,8 [9,6; 74,8] ng/mL) and HFmrEF (59,9 [53,76; 84,4] ng/mL) also had no significant differences ( $p>0,05$ ). According to ROC analysis in patients with HF and EF  $>40\%$ , NT-proBNP  $>746$  pg/ml (AUC, 0,709;  $p=0,005$ ) with sensitivity 62% and specificity 69% and sST2  $>27,1$  ng/ml (AUC, 0,742;  $p=0,03$ ) with a sensitivity of 80% and a specificity of 75,8% are predictors of poor prognosis.

**Conclusion.** NT-proBNP  $>746$  pg/ml and sST2  $>27,1$  ng/ml should be considered as predictors of poor prognosis in HF patients with EF  $>40\%$ .

**Keywords:** sST2, heart failure with preserved ejection fraction, heart failure with mildly reduced ejection fraction, long-term survival.

**For citation:** Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A., Tolmacheva A. V., Shvedov I. I., Ivannikov A. A., Akyol I. V. Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):310-319. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2919. EDN ZKXTXD

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dragomiretskaya\_natalia@mail.ru

Received/Поступила: 19.06.23

Review received/Рецензия получена: 20.06.2023

Accepted/Принята в печать: 16.08.2023

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — синдром, возникающий в исходе сердечно-сосудистых заболеваний и развивающийся в результате нарушения структуры и/или функции сердца, приводящий к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке в условиях дисбаланса нейрогормональных систем [1]. ХСН представляет собой одну из актуальных проблем современного здравоохранения в связи с большой распространенностью, высокими показателями госпитализации, смертности и инвалидизации, а также значимыми экономическими потерями [2].

В последнее время отмечается существенное изменение структуры ХСН — если ранее под самим термином «сердечная недостаточность» понимали почти исключительно снижение насосной (систолической) функции сердца (ХСНнФВ), то в настоящее время более 50% больных в общей структуре пациентов с ХСН имеют сохраненную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ХСНсФВ) [1, 3]. Специалисты связывают данный феномен как с усовершенствованием диагностических методик, так и с увеличением глобального бремени болезней, обусловленного увеличением продолжительности жизни населения и ростом заболеваемости артериальной гипертензией, ожирением, сахарным диабетом 2 типа, фибрилляцией предсердий (ФП), служащих этиологическим факторами ХСНсФВ [3, 4]. Именно высокая частота коморбидности, наблюдаемая у больных с ХСНсФВ, объясняет особенности патофизиологических процессов, приводящих не только к формированию диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), но и к развитию системного низкоинтенсивного воспаления и патологии микроциркуляторного русла [5].

Выделение в 2016 г. пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ в самостоятельную группу было продиктова-

но необходимостью более детального изучения патофизиологических и клинических характеристик, подходов к терапии, исходов и прогноза у этой категории больных, значения ФВ ЛЖ которых зачастую являлись критериям исключения из исследований, посвященных как ХСНнФВ, так и ХСНсФВ [6]. Целым рядом работ было показано, что пациенты ХСН с ФВ ЛЖ 40-49%, занимающие по ряду клинических и функциональных характеристик некое промежуточное положение между ХСНсФВ и ХСНнФВ, обладают большим сходством с последней, в связи с чем с 2021 г. в отношении этих больных предложено использование термина ХСН с умеренно сниженной ФВ (ХСНунФВ) [7]. Небольшой коррективке подвергся и диапазон значений ФВ ЛЖ, соответствующих данному фенотипу [7, 8].

Помимо клинических симптомов и показателей эхокардиографии (ЭхоКГ), важным звеном постановки диагноза ХСН, особенно при отсутствии признаков систолической дисфункции ЛЖ, является определение уровня натрийуретических пептидов (НУП) — BNP (brain natriuretic peptide) и NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide). НУП широко используются в клинической практике не только в качестве независимых маркеров ранней диагностики ХСН, но в качестве суррогатных маркеров оценки прогноза и эффективности терапии [1]. Однако целый ряд параметров, таких как половая и расовая принадлежность, степень выраженности подкожной жировой клетчатки и эктопических жировых депо, а также широкий спектр сердечно-сосудистых (ФП, острый коронарный синдром, высокая легочная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, тромбоэмболия легочной артерии и пороки клапанов сердца) и некардиальных заболеваний (шок, ожирение, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая обструктивная болезнь легких, сепсис и другие инфекционные процессы, например новая корона-

вирусная инфекция (COVID-19)), могут искажать значения данных маркеров, что снижает их диагностические возможности [9-11]. В связи с этим представляется перспективной мультимаркерная модель диагностики и прогнозирования течения ХСН [9, 12-13]. В настоящее время продолжается поиск новых биомаркеров фиброза и миокардиального стресса, обладающих достаточной специфичностью и чувствительностью.

Одним из таких маркеров является стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2 (ST2), относящийся к семейству рецепторов интерлейкина-1 (IL-1) и имеющий 2 изоформы: растворимую (sST2) и трансмембранную (ST2L) [14]. Лигандом sST2 является цитокин интерлейкин-33 (IL-33), синтезируемый клетками легочных альвеол, а также эндотелием сосудов и фибробластами [15]. В ответ на повреждение или механический стресс миокард продуцирует и связывает IL-33 с ST2L, запуская кардиопротективный сигнальный каскад, направленный на предотвращение ремоделирования и фиброза сердца. Напротив, sST2 блокирует эти эффекты, приводя к гипертрофии кардиомиоцитов, фиброзу и нарушению диастолической и систолической функции ЛЖ [16]. По сравнению с НУП, уровень sST2 не зависит от возраста, индекса массы тела, влияния половых гормонов или степени снижения фильтрационной способности почек [17]. Доказано, что sST2 имеет высокую прогностическую значимость в оценке риска госпитализации, общей и сердечно-сосудистой смертности при остром коронарном синдроме, острой декомпенсированной сердечной недостаточности (CH) и ХСНнФВ [17, 18]. Исследования по изучению прогностической роли sST2 у пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ >40% малочисленны и результаты их противоречивы [19-21], что и определило цель нашего исследования: изучить прогностическую значимость кардиобиомаркеров NT-proBNP и ST2 у больных ХСНсФВ и ХСНунФВ.

## Материал и методы

В исследование включены 207 пациентов (111 мужчин и 96 женщин), средний возраст —  $72,6 \pm 11,4$  лет, госпитализированных в клинику факультетской терапии №2 УКБ №4 Сеченовского Университета с явлениями ХСН II-IV ФК. Критериями включения явились возраст старше 18 лет, диагноз ХСН, установленный на основании клинико-анамнестических данных, уровня NT-proBNP >125 пг/мл и ЭхоКГ параметров. Критериями исключения стали отказ пациента от участия в исследовании, наличие таких тяжелых сопутствующих заболеваний как злокачественные новообразования, острые и тяжелые хронические заболевания почек (со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ по формуле CKD-EPI) <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и печени, воспали-

тельных заболеваний любых органов и систем инфекционной или аутоиммунной этиологии, анемия тяжелой степени, сахарный диабет 1 типа.

При проведении исследования были соблюдены положения Хельсинкской декларации. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом университета (протокол № 22-22 от 03.11.2022).

Всем пациентам наряду со стандартным физикальным, лабораторным и инструментальным обследованием, проводилось количественное определение уровня сывороточных биомаркеров NT-proBNP и sST2 методом иммуноферментного анализа.

На основании ЭхоКГ исследования, проводимого по стандартной методике в М- и В-режимах с помощью системы Toshiba Xario (Япония), пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 фенотипические группы: группа 1 — 85 пациентов с ХСНсФВ (ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ ), группа 2 — 50 пациентов с ХСНунФВ (ФВ ЛЖ 41-49%); группа 3 — группа сравнения — 72 пациента с ХСНнФВ (ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ ).

В качестве первичной точки рассматривалась смерть от всех причин. Оценка выживаемости проводилась через 12 месяцев после включения пациента в исследование путем повторной госпитализации или телефонной связи с пациентом. Статистическая обработка результатов проводилась программами Statistica 12.0 и Medcalc 20.218. При статистической обработке данных для переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $\sigma$ ); для переменных с ненормальным распределением — медиану, 25-й и 75-й перцентили —  $Me [Q25; Q75]$ . Статистическую значимость различий средних значений оценивали с помощью: t-критерия Стьюдента ( $p(t)$  — при нормальном распределении) и критерия Манна-Уитни ( $p(U)$  — для переменных с ненормальным распределением). При сравнении частотных показателей для оценки значимости использовали критерий  $\chi^2$  по Пирсону. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона ( $r$  — при нормальном распределении признака) и ранговый коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho$  — при ненормальном распределении признака). Метод логистической регрессии применялся с целью определения прогностических маркеров развития первичной конечной точки. Статистически значимым для всех используемых параметров принималось значение  $p < 0,05$ . Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовался ROC-анализ с построением характерных кривых и расчетом площади под кривой (AUC). Значимым считали AUC >0,7. Анализ выживаемости проводился с помощью метода Каплана-Майера, для сравнения двух кривых использовался log-rank test.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с разными фенотипами ХСН.

Параметр	ХСНсФВ n=85	ХСНунФВ n=50	ХСНнФВ n=72
Возраст, лет	78 [65;83]	75,5 [65;80]	72 [66;79]
Пол, м (%)	28 (33)	31 (62)*	52 (72)*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,15 [27,3;37,1]	30,65 [25,9;37,2]	28,6 [24,8;33]*†
АГ+ИБС, n (%)	84 (98,8)	46 (92)*	62 (86,1)*
ОИМ, n (%)	30 (35,3)	26 (52)*	49 (68,1)*†
ФП, n (%)	38 (44,7)	33 (66)*	44 (72,4)*†
СД 2 типа, n (%)	21 (24,7)	17 (34)	21 (29,2)
ОНМК в анамнезе, n (%)	11 (13)	6 (12)	8 (11,1)
ХОБЛ, n (%)	16 (18,8)	14 (28)	22 (30,6)
ХБП, n (%)	58 (68)	35 (70)	47 (65)
СКФ <sub>СКД-EPI</sub> , мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	53 [41,15;62]	47,6 [35,72;63,75]	50,3 [39,6;66,8]
Анемия, n (%)	12 (14,1)	12 (24)	17 (23,6)
ФВ ЛЖ, %	59 [54;62]	44 [42;47]*	36 [30,5;39]*†
Терапия, рекомендованная на амбулаторном этапе			
иАПФ, n (%)	61 (71,7)	34 (68)	60 (83,3)
АРНИ, n (%)	2 (2,4)	2 (4)	8 (11,1)*†
БРА, n (%)	22 (25,9)	14 (28)	4 (5,6)*†
БАБ, n (%)	51 (60)	36 (72)	70 (97,2)*†
АМКР, n (%)	30 (35,3)	26 (52)*	72 (100)*†
Петлевые диуретики, n (%)	18 (21,2)	42 (84)*	70 (97,2)*†
иНГКТ-2, n (%)	46 (54)	20 (40)	28 (38,9)
* р<0,05 при сравнении с 1 группой, † р<0,05 при сравнении со 2 группой АГ – артериальная гипертензия, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БАБ – бета-адреноблокаторы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иНГКТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ОИМ – острый инфаркт миокарда, СД2 – сахарный диабет 2 типа, СКФ <sub>СКД-EPI</sub> – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, ФВ – фракция выброса, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ – ХСН с низкой ФВ ЛЖ (<40%), ХСНсФВ – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (>50%), ХСНунФВ – ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (41-49%).			

## Результаты

Пациенты в изучаемых группах были сопоставимы по возрасту, величине индекса массы тела, этиологической структуре ХСН (табл. 1). В 1 группе пациентов преобладали женщины.

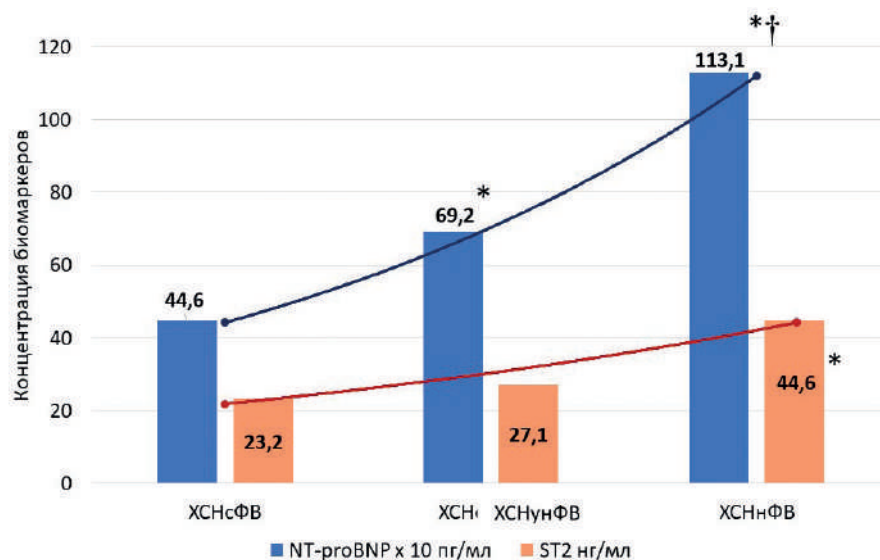
У подавляющего большинства пациентов этиологическими факторами ХСН были ишемическая болезнь сердца и/или артериальная гипертензия. Доля пациентов, перенесших инфаркт миокарда, была высокой, даже среди больных с ХСНсФВ, а при ХСНунФВ превышала 50%. У 2/3 больных ХСНунФВ была диагностирована постоянная или пароксизмальная форма ФП. Наиболее часто в качестве некардиальной сопутствующей патологии во всех группах выступал сахарный диабет 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая болезнь почек, что позволяет сделать заключение о наличии большого количества кардиальных и некардиальных коморбидных состояний у пациентов ХСНсФВ и ХСНунФВ.

При анализе полученных результатов выявлено увеличение уровня NT-proBNP при ухудшении систолической функции ЛЖ. Медиана NT-proBNP у пациентов ХСНунФВ 691,9 [248; 1915,5] пг/мл

была значимо выше, чем у ХСНсФВ – 445,8 [214,6; 945,7] пг/мл, но значимо ниже, чем при ХСНнФВ – 1131,4 [411,5;3039,5] пг/мл,  $p<0,05$ . Показатели sST2 также имели тенденцию к увеличению по мере снижения ФВ ЛЖ, достигая статистически значимого прироста только у больных ХСНнФВ – 44,6 [21,1;93,5] нг/мл,  $p<0,05$  (рис. 1). Выявленные результаты подтверждает корреляционный анализ: в общей группе больных ХСН величина ФВ ЛЖ обратно коррелировала с уровнями NT-proBNP ( $r=-0,32$ ,  $p<0,05$ ) и sST2 ( $r=-0,3$ ,  $p<0,05$ ).

На фоне стандартной терапии ХСН, назначенной при выписке из стационара и включающей ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (см. табл. 1), смертность от всех причин в течение 12 месяцев у больных с ХСНсФВ составила 11,8%, в то время как при ХСНунФВ она достигала 31,9%, значимые различия с показателем смертности больных ХСНнФВ не получены (36%,  $p>0,05$ ) (рис. 2).

Наиболее частыми причинами повторных госпитализаций и смерти больных ХСНсФВ и ХСНунФВ



\*  $p < 0,05$  при сравнении с 1 группой, †  $p < 0,05$  при сравнении со 2 группой

Рисунок 1. Показатели NT-pro BNP и sST2 у пациентов с различной ФВ ЛЖ

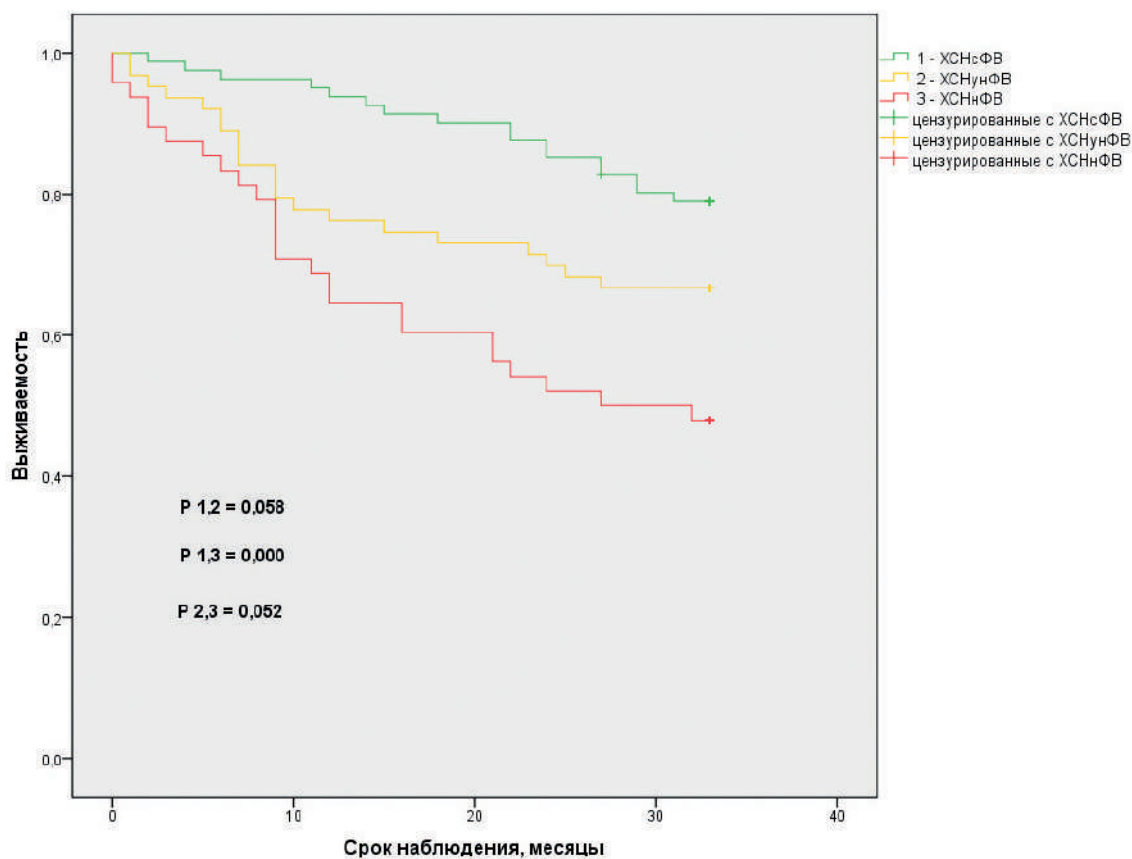


Рисунок 2. Кривые 12-месячной выживаемости Каплана-Майера пациентов с разной степенью систолической дисфункции (log-rank test)

были внебольничная пневмония (33,3% и 37,5%, соответственно), острая декомпенсация СН (22,2% и 31,3% соответственно), в том числе обусловленная пароксизмом ФП (1 пациент в группе ХСНсФВ)

и повторным инфарктом миокарда (1 пациент в группе ХСНунФВ). В качестве редких причин смерти (по 1 пациенту) в группе ХСНсФВ, следует отметить глиобластому, ишемический инсульт, язвенное



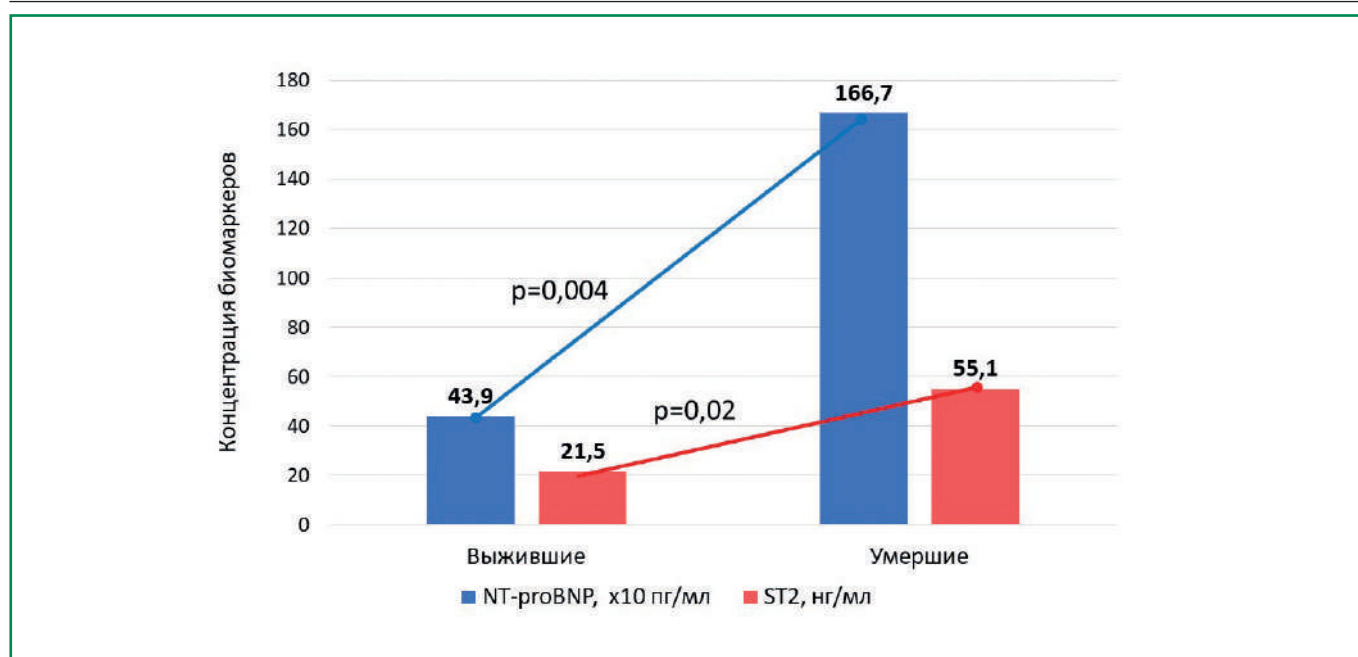


Рисунок 3. Показатели NT-pro BNP и sST2 у выживших и умерших в течение 12 месяцев пациентов с ХСНсФВ и ХСНунФВ

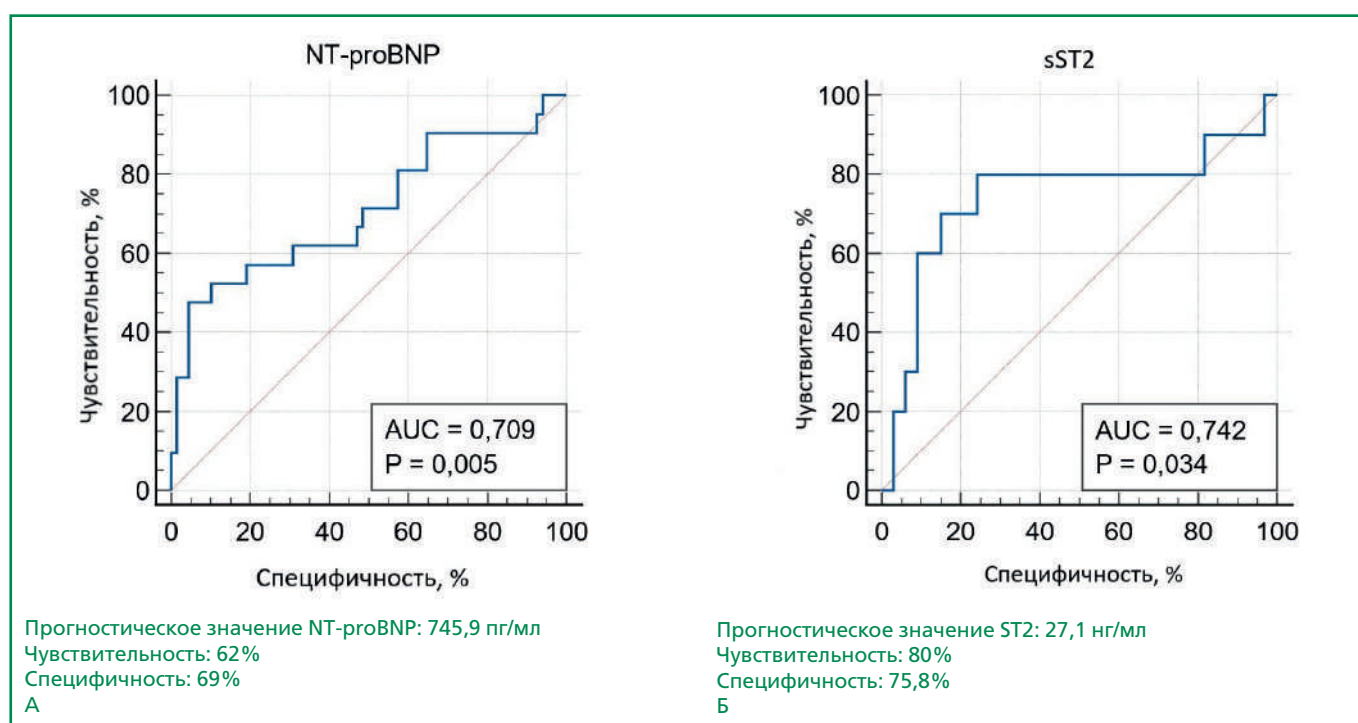


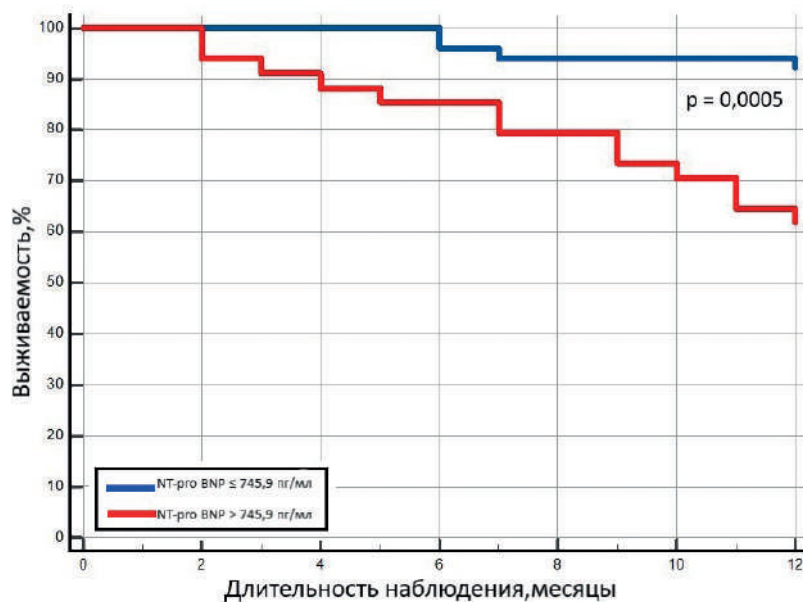
Рисунок 4. Пороговые значения NT-proBNP (А) и sST2 (Б) в оценке риска неблагоприятного прогноза у пациентов ХСНсФВ ЛЖ и ХСНунФВ ЛЖ

желудочно-кишечное кровотечение и абсцесс почки с развитием флегмоны забрюшинного пространства. Редкими причинами смерти пациентов с ХСНунФВ были острый лейкоз, перитонит и влажная гангрена стопы.

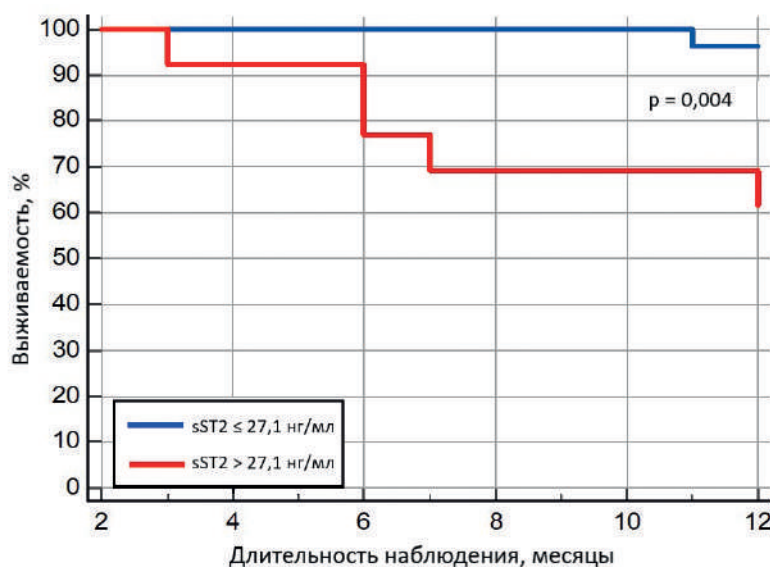
У пациентов, достигших конечной точки в течение 12 месяцев, независимо от их исходной ФВ ЛЖ, уровни NT-proBNP — 1930,3 [441,9;3082,3] пг/мл и sST2 59,6 [34,1;100,8] нг/мл были значимо выше,

чем у выживших — 537,2 [212,4;1297,9] пг/мл,  $p=0,0001$  и 23,5 [14,9;43,5] нг/мл,  $p=0,006$ , соответственно). Анализ биомаркеров в подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ  $>40\%$  также выявил значимо более высокие концентрации NT-proBNP и sST2 среди умерших в течение 12 месяцев по сравнению с выжившими (рис. 3).

Анализ уровня биомаркеров отдельно в группах пациентов ХСНсФВ и ХСНунФВ выявил значимые



А



Б

Рисунок 5. Кривые отдаленной выживаемости пациентов с ХСНсФВ и ХСНунФВ в зависимости от уровня NT-proBNP (А) и sST2 (Б)

различия среди достигших и не достигших конечной точки только при ХСНунФВ. Концентрация NT-proBNP у выживших составила 397,4 [128,9;1088,5] пг/мл, что было значимо ниже, по сравнению с умершими — 1939,7 [441,9;2536] пг/мл ( $p=0,009$ ). Аналогичные соотношения были отмечены при сравнении показателей sST2 — 18,6 [14,9;30,27,1] нг/мл у живых по сравнению с 59,9 [53,76;84,4] нг/мл у умерших ( $p=0,002$ ). У больных ХСНсФВ различия не достигли уровня статистической значимости ( $p>0,05$ ). Также нами не было выявлено значимых различий величин NT-proBNP и sST2

у больных с кардиальными и некардиальными причинами смерти во всех группах пациентов.

В группе умерших пациентов отмечалась тенденция к более высоким плазменным концентрациям биомаркеров в зависимости от выраженности систолической дисфункции (NT-proBNP — 1143,2 [224;2022] пг/мл при ХСНсФВ, 1939 [442;2536] пг/мл — при ХСНунФВ), однако различия не достигли уровня статистической значимости ( $p>0,05$ ). Значимо более высокие уровни NT-proBNP отмечены у умерших больных ХСНнФВ — 2733 [695;6400] пг/мл ( $p=0,048$ ). Аналогичная тенденция зависимости

Таблица 2. Предикторы неблагоприятного исхода у больных ХСНсФВ и ХСНунФВ

Факторы риска	ОР	95% ДИ	p
Возраст >75 лет	2,9	1,344-6,121	0,001
ФВ ЛЖ <50%	2,451	1,478-4,064	0,001
NT-proBNP	1,0008	1,00025; 1,0014	0,005
ST2	1,02	1,001; 1,04	0,04

ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

от степени систолической дисфункции у умерших больных отмечена и в отношении sST2 — у умерших пациентов с ХСНсФВ его концентрация составила 26,8 [9,6;74,8] нг/мл, а с ХСНунФВ — 59,9 [53,76;84,4] нг/мл ( $p>0,05$ ).

По данным ROC-анализа у пациентов с ХСН ФВ ЛЖ >40% уровень NT-proBNP >746 пг/мл (AUC 0,709;  $p=0,005$ ) с чувствительностью 62% и специфичностью 69% и уровень sST2 >27,1 нг/мл (AUC 0,742;  $p=0,03$ ) с чувствительностью 80% и специфичностью 75,8% являются предикторами неблагоприятного прогноза (рис. 4).

Для проверки гипотезы о влиянии уровня изучаемых биомаркеров на показатели выживаемости в течение 12 месяцев на основании пороговых значений уровня NT-proBNP и sST2, полученных при проведении ROC-анализа, построены кривые выживаемости Каплана-Майера (рис. 5). Методом log-rank теста установлено, что пациенты с ХСНсФВ и ХСНунФВ, с исходными концентрациями NT-proBNP >746 пг/мл и sST2 >27,1 нг/мл имели значимо более низкие показатели выживаемости в течение 12 месяцев ( $p\leq 0,005$ ).

При проведении многофакторного анализа статистически значимое влияние в отношении риска смерти имели: возраст более 75 лет, низкие значения ФВ ЛЖ (<50%), повышение уровня NT-proBNP и ST2. Для каждого маркера были рассчитаны относительный риск и доверительный интервал (табл. 2).

## Обсуждение

На сегодняшний день НУП рассматриваются как основные маркеры, применяемые для диагностики, прогнозирования и оценки эффективности терапии ХСН, независимо от величины ФВ ЛЖ [1]. Однако их концентрации подвержены существенным влияниям возраста, пола, индекса массы тела, функции почек и другой сопутствующей патологии [10]. В свою очередь sST2 представляет собой относительно новый биомаркер фиброза и воспаления, не зависящий от данных параметров, диагностическая и прогностическая роль которого доказана рядом исследований [16-19].

Увеличение концентрации sST2 при снижении ФВ ЛЖ, полученное в нашем исследовании, совпадает с результатами одного из первых крупномасштаб-

ных исследований sST2 у пациентов с ХСН — PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department), в котором концентрация sST2 была значимо выше у лиц с одышкой, обусловленной СН, а не другими причинами, при этом коррелировала с ФК NYHA и тяжестью симптомов, уступая однако диагностической ценности NT-proBNP [18].

Изучение животных моделей, а также результаты клинических исследований и метаанализов подчеркивают важную роль sST2 и его рецепторов в процессах кардиофиброза [18-23]. По мнению ряда авторов, более низкие уровни sST2 при ХСНсФВ объясняются меньшей выраженностью фиброза миокарда у этих больных [19-20]. При этом высказывается мнение, что выявление взаимосвязей высоких концентраций sST2, являющихся отражением негативной роли прогрессирующего фиброза миокарда, с неблагоприятными исходами, создает предпосылки разработки новых медикаментозных стратегий [20]. Поэтому представлялось актуальным оценить предикторную роль высоких концентраций sST2, особенно у пациентов с сохраненной ФВ.

Попытки исследовать прогностическую роль sST2 у разных категорий больных ведутся на протяжении нескольких лет. Так, в исследовании PRIDE более высокий уровень sST2 показал себя как значимый фактор неблагоприятного прогноза как у пациентов с острой декомпенсированной СН (ОР=9,3,  $p=0,003$ ), так и у всех пациентов с одышкой независимо от ФВ ЛЖ (ОР=5,6,  $p<0,001$ ) [18]. В крупном исследовании PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction), посвященном изучению влияния валсартана-сакубитрила на течение ХСНсФВ, было показано, что нарастание уровня sST2 через 16 недель после включения в исследование ассоциировалось со значимым увеличением частоты случаев смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализаций по поводу СН [24]. Напротив, в исследовании P. Moliner и соавт. не было выявлено связи между высокой концентрацией sST2 и со смертью от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализацией по поводу СН у пациентов ХСН с ФВ ЛЖ >40% [21].

В нашем исследовании у больных ХСН не только выявлена связь уровня NT-proBNP и sST2 со степенью систолической дисфункции, но также доказано наличие взаимосвязи более высоких значений sST2



и худших показателей долговременной выживаемости у больных ХСНсФВ и ХСНунФВ. Сходные результаты были получены в шведском исследовании E. Najjar и соавт. (2019), которые обнаружили, что у пациентов с ХСНсФВ уровни sST2 были ниже, чем при ХСНнФВ, но потенциально более тесно связаны с исходами, что по мнению авторов обусловлено степенью выраженности миокардиофиброза [19]. Результаты исследования в популяции китайских пациентов, опубликованные Y. Song и соавт. в 2020 г., также выявили связь более высоких исходных уровней NT-proBNP и sST2 с повышенным риском смерти от всех причин и повторной госпитализации у пациентов с ХСН независимо от ФВ [25].

В исследовании A. Sugano и соавт. (2019) показано отсутствие существенных различий в уровне sST2 у выживших больных и умерших от сердечно-сосудистых событий, но подчеркнута связь повышенного уровня sST2 со смертностью от всех причин и несердечной смертностью (в первую очередь у больных с системными воспалительными заболеваниями и синдромом мальнутриции), в то время как повышенный уровень BNP в этом же исследовании показал себя как значимый предиктор смерти именно от сердечно-сосудистых заболеваний [26]. В нашем исследовании не выявлено различий концентраций биомаркеров у больных с сердечно-сосудистой и несердечной смертностью, при том, что системные заболевания являлись критериями исключения из исследования.

Вызывает интерес тот факт, что исходные концентрации sST2, в отличие от NT-proBNP, у пациентов с ХСНсФВ и ХСНунФВ, достигших конечной точки в течение 12 месяцев, не имели значимых различий с таковыми у больных ХСНнФВ, что, вероятно, следует расценивать как отражение более интенсивных воспалительных процессов, обусловленных ХСН, и более выраженных процессов фиброза, что требует дальнейшего изучения.

При оценке уровня sST2 в развитии неблагоприятных исходов у больных ХСН с ФВ ЛЖ >40% по результатам ROC-анализа нами установлено значение >27,1 нг/мл. Сходные результаты получены в исследовании Граковой Е. В. и соавт. (2021), в котором в качестве точки отсечения рассматривалась концентрация sST2  $\geq 29,67$  нг/мл (AUC 0,773;  $p < 0,0001$ ), с чувствительностью 65,71% и специфичностью 86,11% увеличивающая риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХСНсФВ и синдромом об-

структивного ночного апноэ. В то же время в данной работе не отмечено статистически значимого влияния уровней NT-proBNP на прогноз больных (AUC 0,619;  $p = 0,081$ ) [27].

#### Ограничения исследования.

Ограничением нашего исследования является односторонний характер исследования и ограниченный объем выборки, особенно в группе ХСНунФВ, а также тот факт, что проспективная часть исследования пришлась на период пандемии COVID-19, что могло отразиться на показателях и структуре смертности пациентов всех групп. В работе не проводилась подробная оценка влияния терапии, получаемой пациентами после выписки из стационара, и приверженности данной терапии.

## Закключение

Уровни биомаркеров NT-proBNP и sST2 повышаются в зависимости от ФВ ЛЖ. Через год после включения в исследование смертность от всех причин у пациентов с ХСНунФВ достигла 31,9%, не отличаясь от смертности у больных ХСНнФВ.

Уровни NT-proBNP и sST2 умерших пациентов с ХСНсФВ и ХСНунФВ были значимо выше, чем у выживших в тех же группах, и сопоставимы с показателями у больных ХСНнФВ. Уровни NT-proBNP >746 пг/мл и sST2 >27,1 нг/мл следует рассматривать как предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов ХСН с ФВ ЛЖ >40%.

Выявление связи повышенных значений sST2 с неблагоприятными исходами следует рассматривать как дополнительное доказательство важной роли воспаления и прогрессирующего фиброза в патогенезе ХСН, в том числе при сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Полученные данные, наряду с результатами других исследований, могут стать основой теоретических предпосылок по оптимизации тактики терапии у больных с ХСН.

#### Отношения и Деятельность. Нет.

#### Relationships and Activities. None.

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).

**Funding.** The study was performed with the support of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

## References/Литература

- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083 (In Russ.) [Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovskiy VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4490 (In Russ.) [Драпкина О.М., Бойцов С.А., Омеляновский В.В., и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4490]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4490.
- Murray CJL. The Global Burden of Disease Study at 30 years. Nat Med. 2022;28(10):2019-2026. DOI:10.1038/s41591-022-01990-1.

4. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14 (In Russ.) [Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
5. Gavryushina SV, Ageev FT. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient «portrait», clinic, and diagnostics. *Kardiologiya*. 2018;58(45):55-64 (In Russ.) [Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика. *Кардиология*. 2018;58(45):55-64]. DOI:10.18087/cardio.2467.
6. Bayés-Genís A, Núñez J, Lupón J. Heart failure with mid-range ejection fraction: a transition phenotype? *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1635-1637. DOI:10.1002/ehf.977.
7. McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368.
8. Larina VN, Skiba IK, Skiba AS. Summary of updates to the 2021 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4820 (In Russ) [Ларина В.Н., Скиба И.К., Скиба А.С. Краткий обзор обновлений клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2021 года. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4820]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4820.
9. Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Kardiologiya*. 2021;61(5):4-16 (In Russ.) [Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. *Кардиология*. 2021;61(5):4-16]. DOI:10.18087/cardio.2021.5.n1530.
10. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Loria IZ. Changes in the level of natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation treated with antiarrhythmic drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(4):365-370 (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Лория И.З. Изменение уровня натрийуретических пептидов у пациентов с фибрилляцией предсердий при лечении антиаритмическими препаратами. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(4):365-370]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-4-365-370.
11. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Changes in NT-proBNP levels in patients with sinus tachycardia after COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3485. (In Russ.) [Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзимова А.И. и др. Динамика уровня NT-proBNP у пациентов с синусовой тахикардией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3485]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3485.
12. Kuster N, Huet F, Dupuy AM, et al. Multimarker approach including CRP, sST2 and GDF-15 for prognostic stratification in stable heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2230-2239. DOI:10.1002/ehf2.12680.
13. Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Kazadaeva AV, et al. Relationships between the activity of neurohormonal systems and intracardiac hemodynamics in patients with heart failure: focus on galectin-3. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4957 (In Russ.) [Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В., и соавт. Взаимосвязи активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4957]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4957.
14. Lotierzo M, Dupuy AM, Kalmanovich E, et al. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. *Clin Chim Acta*. 2020;501:120-130. DOI:10.1016/j.cca.2019.10.029.
15. Kotsiou OS, Gourgoulis KI, Zarogiannis SG. IL-33/ST2 Axis in Organ Fibrosis. *Front Immunol*. 2018;9:2432. DOI:10.3389/fimmu.2018.02432.
16. Vianello E, Dozio E, Tacchini L, et al. sST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2019;116:105619. DOI:10.1016/j.biocel.2019.105619.
17. Dieplinger B, Egger M, Poelz W, et al. Soluble sST2 is not independently associated with androgen and estrogen status in healthy males and females. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(9):1515-8. DOI:10.1515/CCLM.2011.239.
18. Januzzi Jr JL, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member sST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):607-613. DOI:10.1016/j.jacc.2007.05.014.
19. Najjar E, Faxén UL, Hage C, et al. sST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Scand Cardiovasc J*. 2019;53(1):21-27. DOI:10.1080/14017431.2019.1583363.
20. Chirinos JA, Orlenko A, Zhao L, et al. Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1281-1295. DOI:10.1016/j.jacc.2019.12.069.
21. Moliner P, Lupón J, Barallat J, et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2018;257:188-192. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.01.119.
22. Rabkin SW, Tang JKK. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2021;26(4):799-812. DOI:10.1007/s10741-020-09913-3.
23. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kravchenko AY, et al. Biomarkers sST2 and interleukin 33 for assessing the severity of cardiac inflammation and fibrosis in patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(35):4530 (In Russ.) [Драпкина О.М., Концевая А.В., Кравченко А.А., и др. Биомаркеры sST2 и интерлейкин 33 в оценке кардиального воспаления, фиброза и прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(35):4530]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4530.
24. Cunningham JW, Claggett BL, O'Meara E, et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFpEF. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):503-514. DOI:10.1016/j.jacc.2020.05.072.
25. Song Y, Li F, Xu Y, et al. Prognostic value of sST2 in patients with heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2020;304:95-100. DOI:10.1016/j.ijcard.2020.01.039.
26. Sugano A, Seo Y, Ishizu T, et al. Soluble sST2 and brain natriuretic peptide predict different mode of death in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Cardiol*. 2019;73(4):326-332. DOI:10.1016/j.jjcc.2018.10.012.
27. Grakova EV, Yakovlev AV, Shilov SN, et al. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea syndrome: prognostic value of biomarkers. *Kardiologiya*. 2021;61(11):77-88 (In Russ.) [Гракова Е.В., Яковлев А.В., Шилов С.Н., и др. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне: прогностическая ценность биомаркеров. *Кардиология*. 2021;61(11):77-88]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-1-78-82.
28. Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Beliaev IG, et al. Endothelial microvascular dysfunction and its relationship with haptoglobin levels in patients with different phenotypes of chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):674-682 (In Russ.) [Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г., и др. Эндотелиальная микрососудистая дисфункция и ее взаимосвязи с уровнем гаптоглобина у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(5):674-682]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-05.
29. Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Stolbova SK, Tolmacheva AV. Hepcidin and MELD-XI score as markers of multiple organ failure in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2529 (In Russ.) [Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Столбова С.К., Толмачева А.В. Гепсидин и индекс фиброза печени MELD-XI как маркеры полиорганной недостаточности у пациентов хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2529]. DOI:10.15829/1728-88002020-2529.

#### Сведения об Авторах/About the Authors

**Подзолков Валерий Иванович** [Valery I. Podzolkov]

eLibrary SPIN 8683-2155, ORCID 0000-0002-0758-5609

**Драгомирецкая Наталья Александровна** [Natalia A. Dragomiretskaya]

eLibrary SPIN 9484-6498, ORCID 0000-0002-6531-6255

**Толмачева Анастасия Витальевна** [Anastasia V. Tolmacheva]

eLibrary SPIN 7834-4670, ORCID 0000-0001-6319-4162

**Шведов Илья Игоревич** [Ilya I. Shvedov]

eLibrary SPIN 2369-0439, ORCID 0000-0001-9722-6097

**Иваников Александр Александрович** [Alexander A. Ivannikov]

eLibrary SPIN 3934-5062, ORCID 0000-0002-9738-1801

**Айюл Юлия Владимировна** [Iuliia V. Akyol]

ORCID 0009-0009-5255-8464