

Н.В. ШИЛЯЕВА

Самарский государственный медицинский университет

БИОМАРКЕРЫ МИОКАРДИАЛЬНОГО СТРЕССА, ФИБРОЗА И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ: ВЗАИМОСВЯЗИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ И СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ

Сердечная недостаточность является одной из ведущих причин смертности и заболеваемости во всем мире. Биомаркеры, в частности – натрийуретические пептиды, применяются в диагностике, ведении и прогнозе у пациентов с сердечной недостаточностью. Новые биомаркеры, отражающие различные патогенетические механизмы, могут улучшить прогнозирование и стратификацию риска. Настоящая работа оценивает корреляции биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и почечной дисфункции у пациентов с сердечной недостаточностью с различной фракцией выброса левого желудочка.

Ключевые слова: *сердечная недостаточность, биомаркеры, ST2, цистатин С, NGAL*

Шильева Наталья Валериевна – очный аспирант кафедры пропедевтической терапии. E-mail: rogdestvenskaja@rambler.ru

N.V. SHILYAeva

Samara State Medical University

BIOMARKERS OF MYOCARDIAL STRESS, FIBROSIS AND RENAL DYSFUNCTION: RELATIONSHIPS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH REDUCED AND PRESERVED EJECTION FRACTION

Heart failure is one of the leading causes of mortality and morbidity throughout the world. Biomarkers natriuretic peptides in particular have been studied to assist the diagnosis, management and prognosis in patients with heart failure. Several new biomarkers that reflect various pathogenetic mechanisms and can improve risk prediction and stratification. This study assesses the correlation of biomarkers of myocardial stress, fibrosis and renal dysfunction in patients with heart failure with a different ejection fraction.

Key words: *heart failure, biomarkers, ST2, cystatin C, NGAL*

Nataliya Valerievna Shilyaeva – Postgraduate student, Propedeutic Therapy Department. E-mail: rogdestvenskaja@rambler.ru

В последнее десятилетие активное развитие в ранней диагностике хронической сердечной недостаточности (ХСН), определении прогноза клинических исходов и оценке эффективности проводимой терапии получила концепция применения молекулярных биомаркеров [7, 11]. В 2008 г. Braunwald E. выделил 7 классов биомаркеров, отражающих различные патогенетические аспекты у пациентов с сердечной недостаточностью [4].

На сегодняшний день в клинической практике с целью верификации диагноза и определения прогноза в данной когорте пациентов рекомендовано измерение мозговых натрийуретических гормонов: собственно мозгового натрийуретического пептида (BNP) и неактивного N-терминального фрагмента (NT-proBNP) [15, 16]. Данные пептиды

относятся к маркерам миокардиального стресса, повышение секреции которых индуцируется чрезмерным растяжением кардиомиоцитов.

В современные стандарты диагностики и лечения, а также риск-стратификации пациентов с СН начинают входить новые молекулярные биомаркеры [1]. Учитывая патофизиологические особенности механизмов формирования и прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), особый интерес представляют биомаркеры миокардиального фиброза [8, 12]. Одним из наиболее обсуждаемых в данном направлении является ST2 – маркер миокардиального фиброза и биохимической перегрузки миокарда, концентрация которого, в отличие от мозговых натрийуретических пептидов, не зависит от возраста и индекса мас-

сы тела [13]. Высокая прогностическая значимость ST2 у пациентов с ХСН была продемонстрирована в крупных клинических исследованиях [2, 3]. В исследовании Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study ST2 также оказался независимым предиктором общей смертности у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца [5].

К наиболее распространенным и значимым сопутствующим состояниям, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом, у пациентов с ХСН относится почечная дисфункция [10, 17]. В последние годы в качестве перспективных маркеров ранней диагностики почечного повреждения и определения прогноза в данной когорте пациентов рассматриваются цистатина С и NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов [6, 9, 14].

Несмотря на активное изучение традиционных и новых биохимических маркеров, их взаимосвязи у пациентов со стабильным течением ХСН ишемической этиологии, а также корреляции с клинико-инструментальными параметрами остаются недостаточно изученными.

Цель исследования: оценить взаимосвязи биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и почечной дисфункции у пациентов с ХСН со сниженной и сохраненной систолической функцией, перенесших ИМ и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ); определить корреляции данных биомаркеров с эхокардиографическими и коронароангиографическими параметрами.

Дизайн и методы

В исследование были включены 85 пациентов с ХСН, перенесших ИМ (давностью не менее 29 дней) с выполнением ЧКВ – ангиопластики и/или стентирования, подписавших информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Диагностика и лечение ХСН осуществлялись согласно Национальным рекомендациям [15]. У всех пациентов диагноз ХСН был подтвержден измерением в плазме NT-proBNP (> 125 пг/мл). Критериями не включения являлись ИМ давностью менее 4 недель, заболевания почек и печени, декомпенсированный сахарный диабет, ревматическая болезнь сердца, гемодинамически значимые пороки сердца, онкологические заболевания, заболевания системы крови.

В зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) пациенты были разделены на группы: в 1 группу включены пациенты с сохраненной ФВЛЖ ($\geq 50\%$), во 2 группу – пациенты со сред-

ней и сниженной ФВЛЖ (40-49% и $< 40\%$, соответственно).

Всем пациентам при включении в исследование проводились клиническое и физикальное обследование, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с определением ФВЛЖ по методу Simpson, индекса нарушения локальной сократимости ЛЖ, давления в легочной артерии, размеров камер сердца. Методом иммуноферментного анализа крови были измерены биомаркеры: миокардиального стресса – NT-proBNP, фиброза – ST2 и почечной дисфункции – цистатин С, NGAL. Для оценки почечной функции рассчитывалась СКФ по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Для статистической обработки полученных данных применялся пакет прикладных программ SPSS 21. Так как нормальность распределения в группах не соблюдалась, использовались непараметрические методы. Данные представлены в виде медианы и 25-75 квартилей, а также частот и процентов для категориальных переменных. Сравнение между группами для категориальных переменных проводилось с помощью критерия независимости хи-квадрат или точного критерия Фишера, когда условия применения традиционного критерия были нарушены; для количественных переменных – с помощью критерия Манна-Уитни. Корреляционные взаимосвязи оценивались с использованием коэффициента ранговой корреляции (r) Спирмена. За уровень достоверности был принят $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов приведена в таблице 1. Большинство пациентов, включенных в исследование, составили мужчины. Факторы сердечно-сосудистого риска (табакокурение, избыточная масса тела или ожирение) были выявлены более чем у половины обследуемых в обеих группах.

Пациенты с сохраненной ФВЛЖ имели I или II ФК ХСН по NYHA (New York Heart Association) и только 6,7% из них – IIА стадию. Большинство пациентов со средней и сниженной ФВЛЖ также имели I или II ФК ХСН по NYHA, однако у 16,2% из них был диагностирован III ФК, у 51,4% – IIА стадия.

Между группами не было выявлено статистически значимых различий по виду перенесенного ИМ (с зубцом Q или без зубца Q) и по наличию сопутствующих заболеваний, однако пациенты 2 группы были моложе.

Основные инструментальные и биохимические параметры представлены в таблицах 2, 3.

Клиническая характеристика пациентов

Группы	1 группа (n=48)	2 группа (n=37)	P
Показатели			
Возраст, годы	59 (54-63)	53 (49,5-60)	0,007**
Мужчины, чел (%)	42 (87,5)	33 (89,2)	1,000
ПИМ с зубцом Q, чел (%)	40 (83,3)	33 (89,2)	0,539
Стадия ХСН (I/IIA), %	83,3/16,7	48,6/51,4	0,002**
ФК NYHA (I и II/III), %	100/0	83,6/16,2	0,003**
Артериальная гипертензия, чел (%)	38 (79,2)	27 (73,0)	0,682
Сахарный диабет или нарушение толерантности к углеводам, чел (%)	5 (10,4)	9 (24,3)	0,156
Избыточная масса тела или ожирение, чел (%)	31 (64,6)	27 (73,0)	0,556
Табакокурение, чел (%)	28 (58,3)	20 (54,1)	0,862

Примечание (здесь и далее): * – p<0,05, ** – p<0,01, Me – медиана, P25-P75 – 25 и 75 квартили

Таблица 2

Инструментальные показатели у пациентов с ХСН с сохраненной и сниженной ФВЛЖ

Группы	1 группа (n=48)	2 группа (n=37)	P
Показатели			
Коронароангиографические			
Шкала Syntax, баллы	17,25 (9-25,5)	17,75 (11,75-28,75)	0,239
Поражение коронарных артерий (1-/2-/3-сосудистое), %	19,1/44,7/36,2	40,5/32,4/27	0,098
Стентирование и/или ангиопластика (радикальное/условно-радикальное/паллиативное или не проводилось), %	39,6/ 41,7/18,8	45,9/29,7/24,3	0,516
Эхокардиографические			
Me (P25-P75)			
ФВ ЛЖ, %	59,5 (52,25-62)	43 (40-47)	<0,001**
Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ	1,19 (1,125-1,375)	1,688 (1,469-1,969)	<0,001**
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	118,93 (97,15-146,70)	115,36 (87,76-137,68)	0,496
Систолическое давление в легочной артерии, мм.рт.ст.	26 (24-29)	27 (24-33)	0,563
Конечно-диастолический размер, мм	51,35 (48-55,25)	53 (51-57,75)	0,069
Конечно-систолический размер, мм	34,5 (32-38,25)	41 (35,75-45)	<0,001**
Конечно-диастолический объем, мл	114 (89-158)	134,5 (107-161)	0,233
Конечно-систолический объем, мл	45 (34-64)	70,5 (59-89)	<0,001**

Таблица 3

Содержание биомаркеров у пациентов с ХСН с сохраненной и сниженной ФВЛЖ

Группы	1 группа (n=48)	2 группа (n=37)	p
Показатели	Me (P25-P75)		
NT-proBNP, пг/мл	340,27 (230,93-784,23)	472,73 (277,2-1041,3)	0,225
ST2, нг/мл	40,15 (33,45-46,89)	39,32 (30-57,39)	0,933
Цистатин С, пг/мл	1059,39 (894,36-1208,97)	982,2 (810,14-1152,91)	0,257
NGAL, нг/мл	18,72 (14,28-22,85)	17,36 (15,45-24,84)	0,636
СКФ, мл/мин/1,73м ²	79 (65-89)	74 (66,5-80,5)	0,241

Группы не имели статистически значимых различий коронароангиографических параметров, показателей почечной функции, а также концентраций NT-proBNP и ST2.

По данным ЭхоКГ, пациенты со средней и сниженной ФВЛЖ, как и ожидалось, имели выше конечно-систолический размер и конечно-систолический объем. Индекс массы миокарда ЛЖ и систолическое давление в легочной артерии имели сходные значения в обеих группах.

При последующем корреляционном анализе ST2 продемонстрировал значимую положительную связь с цистатином С (для 1 группы $r=0,397$, $p<0,01$; для 2 группы $r=0,380$, $p<0,05$). У пациентов 2 группы концентрация ST2 значимо возрастала при снижении СКФ ($r=-0,367$, $p<0,05$), у пациентов 1 группы корреляции между ST2 и СКФ обнаружено не было.

В обеих группах при снижении СКФ также наблюдалось повышение уровня NT-proBNP (для 1 группы $r=-0,307$, $p<0,05$; для 2 группы $r=-0,438$, $p<0,01$). У пациентов 2 группы были выявлены умеренные отрицательные взаимосвязи NT-proBNP с ФВЛЖ ($r=-0,485$, $p<0,01$) и умеренные положительные взаимосвязи с индексом нарушения локальной сократимости ЛЖ ($r=0,418$, $p<0,05$) и шкалой Syntax ($r=0,487$, $p<0,01$).

У пациентов со средней и сниженной ФВЛЖ СКФ была ассоциирована с содержанием цистатина С и NGAL ($r=-0,434$ и $-0,514$, соответственно, для всех $p<0,01$). Статистически значимых корреляций NGAL с клинико-инструментальными и другими биохимическими параметрами выявлено не было.

На сегодняшний день все больше данных подтверждают значимую прогностическую роль как натрийуретических пептидов, так и новых молекулярных маркеров ХСН – ST2 и цистатина С. В ряде оригинальных исследований данные биомаркеры также являлись независимыми предикторами неблагоприятных исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарным атеросклерозом. В то же время, оценке взаимосвязей между разными патогенетическими маркерами у пациентов с ХСН посвящены лишь отдельные исследования. Комплексный подход в их изучении позволит улучшить риск-стратификацию пациентов и оптимизировать лечебную тактику.

Заключение

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии, независимо от систолической функ-

ции ЛЖ, биомаркеры миокардиального стресса NT-proBNP и фиброза ST2 были ассоциированы с показателями почечной дисфункции – СКФ и цистатином С, соответственно. У пациентов со средней и сниженной ФВЛЖ, перенесших ИМ и чрескожное коронарное вмешательство, были выявлены статистически значимые корреляции NT-proBNP с эхокардиографическими и некоторыми коронароангиографическими параметрами.

Список литературы

1. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. – № 7(81). – P. 379-472.
2. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №1(141). – P. 7-81. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
3. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардиопротекции // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 8(112). – P. 7-37. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
4. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J Am Coll Cardiol. – 2013. – № 16(62). – P. 147-239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
5. Ahmad T., Fiuzat M., Neely B., Neely M.L., Pencina M.J., Kraus W.E., Zannad F., Whellan D.J., Donahue M.P., Pica I.L., Adams K.F., Kitzman D.W., O'Connor C.M., Felker G.M. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure // JACC Heart Fail. – 2014. – № 2(3). – P. 260-268. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.12.004
6. Bayes-Genis A., de Antonio M., Vila J., Pecafiel J., Galón A., Barallat J., Zamora E., Urrutia A., Lupyn J. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3 // J Am Coll Cardiol. – 2014. – № 2(63). – P. 158-166. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.087
7. Braunwald E. Biomarkers in heart failure // N Engl J Med. – 2008. – № 20(358). – P. 2148-2159. DOI: 10.1056/NEJMra0800239
8. Dieplinger B., Egger M., Haltmayer M., Kleber M.E., Scharnagl H., Silbernagel G., de Boer R.A., Maerz W., Mueller T. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study // Clin Chem. – 2014. – № 3(60). – P. 530-540. DOI: 10.1373/clinchem.2013.209858
9. Dupont M., Wu Y., Hazen S.L., Tang W.H. Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events // Circ Heart Fail. – 2012. – № 5(5). – P. 602-609. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.966960
10. Gandhi P.U., Pinney S. Management of chronic heart failure: biomarkers, monitors,

and disease management programs // *Ann Glob Health*. – 2014. – № 1(80). – P. 46-54. DOI: 10.1016/j.aogh.2013.12.005

11. Gyöngyösi M., Winkler J., Ramos I., Do Q.T., Firat H., McDonald K., González A., Thum T., Dñez J., Jaisser F., Pizard A., Zannad F. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside // *Eur J Heart Fail*. – 2017. – № 2(19). P. 177-191. DOI: 10.1002/ejhf.696

12. Helanova K., Spinar J., Parenica J. Diagnostic and prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with cardiovascular diseases – review // *Kidney Blood Press Res*. – 2014. – № 6(39). – P. 623-629. DOI: 10.1159/000368474

13. Metra M., Cotter G., Gheorghiade M., Dei Cas L., Voors A.A. The role of the kidney in heart failure // *Eur Heart J*. – 2012. – № 17(33). – P. 2135-2142. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs205

14. Miller W.L., Jaffe A.S. Biomarkers in heart failure: the importance of inconvenient details // *ESC Heart Fail*. – 2016. – № 1(3). – P. 3-10. DOI: 10.1002/ehf2.12071

15. Richards A.M. Circulating Biomarkers of Cardiac Fibrosis: Do We Have Any and What Use Are They? // *Circ Heart Fail*. – 2017. – № 3(10). DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003936

16. Sanada S., Hakuno D., Higgins L.J., Schreier E.R., McKenzie A.N., Lee R.T. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system // *J Clin Invest*. – 2007. – № 6 (117). – P. 1538-1549. DOI: 10.1172/JCI30634

17. Testani J.M., Tang W.H. Biomarkers of acute kidney injury in chronic heart failure: what do the signals mean? // *JACC Heart Fail*. – 2013. – № 1(5). – P. 425-426 DOI: 10.1016/j.jchf.2013.08.001