



<sup>1</sup> Научно-образовательный институт клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины  
<sup>2</sup> Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН

# Возможности некоторых современных биомаркеров в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек

В.Н. Оранжева<sup>1</sup>, О.Л. Белая<sup>1</sup>, Е.В. Коваленко<sup>1</sup>, Л.И. Маркова<sup>1</sup>,  
О.И. Терещенко<sup>1</sup>, З.В. Куроптева<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Ольга Леонидовна Белая, [olgabelaya64@gmail.com](mailto:olgabelaya64@gmail.com)

Для цитирования: Оранжева В.Н., Белая О.Л., Коваленко Е.В. и др. Возможности некоторых современных биомаркеров в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (31): 70–75.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-31-70-75

**Цель** – оценить возможности одинарных и комбинированных моделей с использованием биомаркеров sST2, NT-proBNP, галектина 3 и цистатина С в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) функционального класса (ФК) I–III по NYHA и хронической болезнью почек (ХБП).  
**Материал и методы.** В исследовании участвовали 80 пациентов с ИБС и ХСН ФК I–III, 40 из которых страдали ХБП. Наряду с общеклиническим обследованием иммуноферментным методом в сыворотке крови определяли концентрацию sST2, NT-proBNP, галектина 3 и цистатина С. Развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий оценивали в течение года. Для определения чувствительности и специфичности уровней биомаркеров в стратификации риска развития неблагоприятных событий использовали ROC-анализ.  
**Результаты.** Пациенты были разделены на две равные группы в зависимости от наличия ХБП. В обеих группах все одинарные модели характеризовались хорошей предикторной способностью. Лучшими прогностическими свойствами в группе больных ИБС, ХСН и ХБП обладала двойная модель NT-proBNP + галектин 3 (площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,977). Специфичность составила 96,3%, чувствительность – 92,3%. В группе пациентов без ХБП для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года оптимальной оказалась двойная модель sST2 + цистатин С (AUC – 0,965). Специфичность составила 97%, чувствительность – 85,7%.  
**Заключение.** Для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ХСН ФК I–III и ХБП достаточно использовать двойную биомаркерную модель NT-proBNP + галектин 3, в отсутствие ХБП – двойную модель sST2 + цистатин С.

**Ключевые слова:** биомаркеры, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, прогноз

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), одной из главных причин которой является ишемическая болезнь сердца (ИБС), широко распространена в мире. Согласно результатам исследования ЭПОХА-ХСН, в России насчитывается свыше 3 млн пациентов с ХСН [1]. Большинство пациентов с ХСН страдают сопутствующей патологией, в частности хронической болезнью почек (ХБП). В мире распространенность

ХБП составляет 11–26% [2]. ХСН имеют более четверти больных ХБП, а с ухудшением функции почек частота СН значительно увеличивается, достигая 65–70% у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [3]. ХСН является постоянной угрозой для пациентов с ХБП. В свою очередь накапливаемые при ХБП креатинин и другие соединения, характеризующиеся кардиотоксичностью, приводят к чрезмерной активации ренин-ангиотензиновой



системы, гиперкоагуляции, задержке натрия и воды, повышению артериального давления, анемии. СН отрицательно влияет на перфузию почек и ускоряет прогрессирование почечной недостаточности. Таким образом формируется порочный круг взаимоотягощения и прогрессирования обоих заболеваний. Именно поэтому у коморбидных пациентов с ХБП значительно возрастает риск СН и смерти из-за сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Концепция кардиоренального синдрома требует своевременной и точной оценки функции сердца у пациентов с ХБП с сопутствующими ССЗ с целью определения рисков прогрессирования ХСН [3]. Ранняя диагностика и прогноз помогают управлять течением болезни и оптимизировать проводимую терапию.

В настоящее время для диагностики и оценки прогноза у больных ХСН широко применяются биомаркеры фиброза и ремоделирования миокарда. Продолжается поиск наиболее информативных и экономичных биомаркеров для прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН и сопутствующей ХБП.

Еще в 2008 г. были опубликованы работы E. Braunwald, который предложил классифицировать биомаркеры СН на основании главных патофизиологических детерминант, таких как растяжение миокарда, повреждение миоцитов, ремоделирование матрикса и воспаление, почечная дисфункция [4]. Не случайно в данной работе нами использованы группы биомаркеров с различными свойствами: NT-proBNP, маркеры ремоделирования, фиброза и воспаления sST2, Gal-3 и маркер почечного повреждения CysC. Их прогностическую значимость оценивали у больных ИБС и ХСН функционального класса (ФК) I–III с наличием или отсутствием сопутствующей ХБП.

**Цель** – оценить возможности одинарных и комбинированных моделей с использованием биомаркеров sST2, NT-proBNP, Gal-3 и CysC в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года у больных ИБС, ХСН ФК I–III и ХБП.

## Материал и методы

Обследовано 80 пациентов обоего пола (медиана (Ме) возраста – 65 [61,5; 66] лет) с ИБС (стенокардия напряжения/постинфарктный кардиосклероз), ХСН ФК I–III. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия ХБП. Первую группу составили 40 пациентов с сопутствующей ХБП (Ме возраста – 65 [63; 66] лет), вторую (группу сравнения) – 40 пациентов без сопутствующей ХБП (Ме возраста – 64 [59,5; 66] года). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Контролем служили показатели 20 условно здоровых пациентов с Ме возраста 61 [57; 64] год. Исследование одобрено комитетом по этике Российского университета медицины (протокол от 17 ноября 2022 г. № 11-22). Все пациенты последовательно были госпитализированы в кардиологические отделения Федерального государственного казенного учреждения «Центральный клинический военный госпиталь» (ФГКУ ЦКВГ) в плановом порядке.

Диагноз ИБС, ХСН и ХБП устанавливали на основании действующих на момент проведения исследования клинических рекомендаций [3, 5, 6]. Наличие ХСН подтверждалось данными анамнеза и физического обследования с использованием шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН, а также результатов эхокардиографии и уровня NT-proBNP > 125 нг/мл в начале исследования [3]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у пациентов сохранялось три месяца и более. В процессе исследования соблюдались положения Хельсинкской декларации и принципы Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).

Критериями исключения были острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острое почечное повреждение, COVID-19, перенесенные менее чем за шесть месяцев до включения в исследование, сахарный диабет, онкологические заболевания, ХБП стадии V. Все пациенты получали лечение в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1 и была опубликована ранее [7, 8].

Стандартное обследование включало осмотр, оценку по ШОКС, клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи. Методом иммуноферментного анализа (ELISA) в сыворотке крови определяли уровень sST2 (Critical Diagnostics Presage ST2 Assay, США), Gal-3 (RayBio Human Galectin-3 ELISA Kit, США), NT-proBNP (Biomedica, Австрия) и CysC (набор RD191009100 Human Cystatin C ELISA, США). Все иммуноферментные исследования проводили с использованием микропланшетного ридера Infinite F50 и программного обеспечения Magellan Tracker (Tecan Austria GmbH, Австрия).

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, Ме [Q25; Q75], абс. (%)**

Показатель	Группа 1 (n = 40; ИБС + ХСН + ХБП)	Группа 2 (n = 40; ИБС + ХСН)	p
Возраст, лет	65 [63; 66]	64 [59; 66]	0,360
Пол (муж./жен.)	26 (65)/14 (35)	30 (75)/10 (25)	0,464
Курение	7 (17,5)	10 (25)	0,585
Наследственность, отягощенная по ИБС	18 (45)	22 (55)	0,502
Стенокардия ФК I	5 (12,5)	3 (7,5)	0,709
Стенокардия ФК II	24 (60)	28 (70)	0,482
Стенокардия ФК III	4 (10)	2 (5)	0,671
ОИМ в анамнезе	20 (50)	9 (22,5)	0,020
ОНМК в анамнезе	4 (10)	4 (10)	1,000
ХСН ФК I	15 (37,5)	21 (52,5)	0,261
ХСН ФК II	15 (37,5)	17 (42,5)	0,819
ХСН ФК III	10 (25)	2 (5)	0,028
Стентирование коронарных артерий в анамнезе	21 (52,5)	12 (30)	0,069
АКШ в анамнезе	0	1 (2,5)	1,000
ФП	12 (30)	5 (12,5)	0,101
ГБ	40 (100)	40 (100)	1,000
Ожирение	11 (27,5)	20 (50)	0,066
ШОКС	5 [3; 6]	3 [3; 5]	0,006
ТШХ, м	380 [310; 450]	430 [390; 462,5]	0,049

Примечание. АКШ – аортокоронарное шунтирование. ГБ – гипертоническая болезнь.



Всем больным выполнены электрокардиография, тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), эхокардиография с определением основных структурно-функциональных параметров сердца и выраженности диастолической дисфункции. СКФ рассчитывали по формуле СКД-EPI [6]. Все исследования выполнялись в лаборатории и отделении функциональной диагностики ФГКУ ЦКВГ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ IBM SPSS STATISTICS 12 и MedCalc Software 22.023. Данные представляли в виде Ме и квартильного размаха (Q25–Q75 – 25-й и 75-й процентиля). Нормальность распределения определяли с помощью тестов Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для оценки однородности дисперсий переменных проводили тест Левена. Групповые сравнения двух разрядов данных осуществлялись непараметрическим методом Манна – Уитни. При анализе качественных признаков анализировали таблицы сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для определения чувствительности и специфичности изучаемых биомаркеров в прогнозировании риска развития неблагоприятных событий использовали ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с построением ROC-кривых и расчетом площади под кривой (AUC), показатель которой 0,70 считался значимым. Для всех видов анализа значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям, однако у пациентов первой группы с ХБП в анамнезе чаще регистриро-

вался ОИМ ( $p = 0,020$ ), у большинства пациентов отмечалась ХСН ФК III ( $p = 0,028$ ). Количество баллов по ШОКС было значимо больше ( $p = 0,006$ ), а расстояние ТШХ значимо меньше ( $p = 0,049$ ), чем в группе сравнения. В табл. 2 представлены основные лабораторные показатели обследуемых пациентов. Концентрации всех изучаемых биомаркеров в обеих группах были значимо выше, чем в группе сравнения ( $p = 0,0000$  для всех биомаркеров), в которой Ме уровня sST2 составила 19,3 [18,25; 21,15] нг/мл, Gal-3 – 6,55 [4,9; 7,2] нг/мл, CysC – 0,756 [0,676; 0,775] нг/мл. Между первой и второй группами выявлены значимые различия концентрации Gal-3 ( $p = 0,036$ ) и CysC ( $p = 0,0000$ ), которая оказалась выше у больных ХБП. Первая группа отличалась от группы сравнения наличием анемии ( $p = 0,007$ ), более выраженной креатининемией ( $p = 0,0000$ ) и снижением СКФ ( $p = 0,0000$ ).

В течение года проспективного наблюдения у ряда пациентов обеих групп отмечались неблагоприятные сердечно-сосудистые события, к которым относили развитие острого коронарного синдрома (ОКС), ОНМК, пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП), прогрессирование ХСН более чем на один ФК, смерть от всех причин. В первой группе у пациентов с ИБС, ХСН и ХБП было зарегистрировано 13 (32,5%) неблагоприятных событий, а в группе сравнения – 7 (17,5%), хотя различия были незначимы ( $p = 0,197$ ). Зафиксированы один летальный исход в первой группе, декомпенсация ХСН у четырех больных первой группы и двух пациентов группы сравнения, ОКС у трех больных первой группы и двух пациентов группы сравнения, ОНМК у двух и одного пациента соответственно, пароксизм ФП у трех и двух пациентов соответственно. Для оценки роли sST2, Gal-3, NT-proBNP и CysC в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в обеих группах был проведен ROC-анализ, продемонстрировавший высокую предсказательную ценность всех изучаемых биомаркеров (табл. 3). Оценка предсказательной способности мультимаркерных моделей в первой группе (ИБС, ХСН и ХБП) показала, что лучшими из них являются NT-proBNP + Gal-3, sST2 + NT-proBNP + Gal-3 и NT-proBNP + CysC + Gal-3 с одинаковой площадью под ROC-кривой (AUC) – 0,977 (табл. 4). Именно поэтому с учетом предиктивной ценности и экономической выгоды для оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года у данной категории больных лучше использовать двойную модель NT-proBNP + Gal-3 (рис. 1). Хорошими альтернативными моделями считаются NT-proBNP + CysC (AUC – 0,963), sST2 + Gal-3 (AUC –

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа 1 (n = 40; ИБС + ХСН + ХБП)	Группа 2 (n = 40; ИБС + ХСН)	p
sST2, нг/мл	33,61 [30,10; 39,15]	32,4 [29,23; 36,21]	0,169
Gal-3, нг/мл	16,60 [11,75; 23,95]	12,55 [10,60; 23,05]	0,036
NT-proBNP, пг/мл	490 [360; 820]	440 [355; 665]	0,444
CysC, нг/мл	1,834 [1,545; 2,285]	1,268 [0,993; 1,609]	0,0000
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,75 [1,96; 3,15]	2,70 [1,97; 3,23]	0,866
Гемоглобин, г/л	117 [105,5; 134,5]	134 [115,5; 144,0]	0,007
Глюкоза, ммоль/л	5,15 [4,60; 5,70]	5,15 [4,65; 5,70]	0,836
Креатинин, мкмоль/л	126,20 [112,35; 139,10]	83,00 [73,65; 94,45]	0,0000
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	48,0 [44,0; 53,7]	78,5 [71,0; 91,7]	0,0000

Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Таблица 3. Результаты ROC-анализа одианых моделей биомаркеров в группах больных ИБС и ХСН с наличием и отсутствием ХБП

Показатель	sST2, нг/мл		Gal-3, нг/мл		NT-proBNP, пг/мл		Cys C, нг/мл	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
Точка отсечения	35,8	34,87	19,7	18,1	640	640	1,992	1,643
Чувствительность, %	84,6	85,7	84,6	71,4	84,6	71,4	92,3	90,9
Специфичность, %	88,9	78,8	81,5	78,8	85,2	81,8	88,9	85,7
AUC (95% ДИ)	0,915 (0,782–0,979) <sup>1</sup>	0, 879 (0,737–0,960) <sup>1</sup>	0,905 (0,769–0,974) <sup>1</sup>	0,725 (0,561–0,854) <sup>2</sup>	0,937 (0,813–0,989) <sup>1</sup>	0,727 (0,564–0,856) <sup>3</sup>	0,910 (0,777–0,977) <sup>1</sup>	0,900 (0,733–0,940) <sup>1</sup>

<sup>1</sup>  $p < 0,0001$ .

<sup>2</sup>  $p = 0,039$ .

<sup>3</sup>  $p = 0,071$ .

Примечание. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.



Таблица 4. ROC-анализ мультимаркерных моделей в группе пациентов с ИБС, ХСН ФК I-III и ХБП

Биомаркер	Специфичность	Чувствительность	AUC	95% ДИ	p
sST2 + NT-proBNP	0,889	0,923	0,957	0,841–0,996	< 0,0001
sST2 + CysC	0,889	0,923	0,952	0,833–0,994	< 0,0001
sST2 + Gal-3	1,000	0,923	0,963	0,850–0,997	< 0,0001
NT-proBNP + CysC	0,852	1,000	0,963	0,850–0,997	< 0,0001
NT-proBNP + Gal-3	0,963	0,923	0,977	0,872–1,000	< 0,0001
CysC + Gal-3	0,889	0,923	0,934	0,809–0,988	< 0,0001
sST2 + NT-proBNP + CysC	0,889	0,923	0,966	0,854–0,998	< 0,0001
sST2 + NT-proBNP + Gal-3	1,000	0,923	0,977	0,872–1,000	< 0,0001
sST2 + CysC + Gal-3	1,000	0,923	0,963	0,850–0,997	< 0,0001
NT-proBNP + CysC + Gal-3	0,963	0,923	0,977	0,872–1,000	< 0,0001
sST2 + NT-proBNP + CysC + Gal-3	1,000	0,923	0,974	0,867–0,999	< 0,0001

0,963), sST2 + NT-proBNP (AUC – 0,957) и sST2 + CysC (AUC – 0,952).

Результаты ROC-анализа мультимаркерных моделей и их прогностической способности в отношении риска развития неблагоприятных событий в группе сравнения представлены в табл. 5. В этой группе наибольшую ценность для прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года представляют мультимаркерные модели sST2 + NT-proBNP + CysC + Gal-3, sST2 + CysC + Gal-3, sST2 + NT-proBNP + CysC и sST2 + CysC с одинаковой AUC – 0,965. В связи с этим с экономической точки зрения достаточно пользоваться двойной биомаркерной моделью sST2 + CysC (рис. 2). Отдельно определять Gal-3 и NT-proBNP нецелесообразно, поскольку имеются модели с лучшей прогностической способностью. Достаточно сильной прогностической ценностью характеризуются модели NT-proBNP + CysC и NT-proBNP + CysC + Gal-3 (AUC – 0,944).

## Обсуждение

Работ, посвященных диагностической и прогностической роли различных биомаркеров у пациентов с ХСН и сопутствующей патологией, достаточно много. Однако биомаркеры отличаются уровнем прогностической значимости. Ранее разработанный Барселонский калькулятор риска сердечной недостаточности (BCN BioHF Calculator) позволяет стратифицировать риск смерти у больных ХСН на основании 11 показателей (пола, возраста, ФК ХСН, фракции выброса левого желудочка, СКФ, проводимой терапии и др.). Кроме того, NT-proBNP служит биомаркером растяжения миокарда, sST2 – маркером фиброза и ремоделирования, высокочувствительный сердечный тропонин отражает выраженность повреждения кардиомиоцитов [9, 10]. С помощью данного

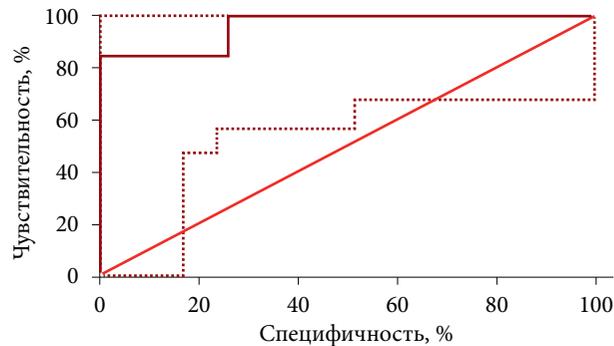


Рис. 1. Значения ROC-кривых NT-proBNP и Gal-3 в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ХСН и ХБП (первая группа)

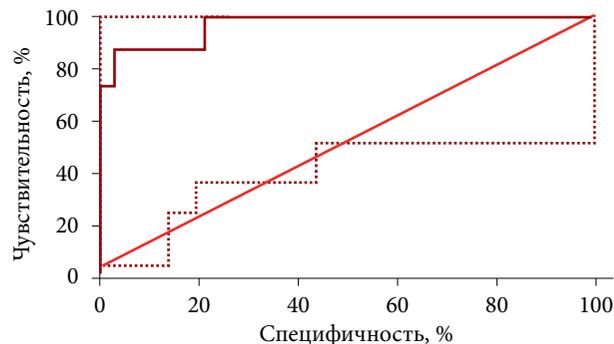


Рис. 2. Значения ROC-кривых sST2 и CysC в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС и ХСН (вторая группа)

Таблица 5. ROC-анализ мультимаркерных моделей в группе сравнения у больных ИБС и ХСН ФК I-III

Биомаркер	Специфичность	Чувствительность	AUC	ДИ	p
sST2 + NT-proBNP	0,758	0,857	0,874	0,731–0,958	< 0,0001
sST2 + CysC	0,970	0,857	0,965	0,853–0,998	< 0,0001
sST2 + Gal-3	0,636	1,000	0,879	0,737–0,960	< 0,0001
NT-proBNP + CysC	0,970	0,857	0,944	0,822–0,992	< 0,0001
NT-proBNP + Gal-3	0,727	0,857	0,818	0,664–0,922	< 0,0001
CysC + Gal-3	0,939	0,857	0,918	0,786–0,981	< 0,0001
sST2 + NT-proBNP + CysC	0,970	0,857	0,965	0,853–0,998	< 0,0001
sST2 + NT-proBNP + Gal-3	0,636	1,000	0,879	0,737–0,960	< 0,0001
sST2 + CysC + Gal-3	0,970	0,857	0,965	0,853–0,998	< 0,0001
NT-proBNP + CysC + Gal-3	0,970	0,857	0,944	0,822–0,992	< 0,0001
sST2 + NT-proBNP + CysC + Gal-3	0,970	0,857	0,965	0,853–0,998	< 0,0001



калькулятора можно оценить трехлетний прогноз и ожидаемую продолжительность жизни пациента с ХСН. Действительно, согласно результатам нашего исследования, sST2 и NT-proBNP у обследуемых больных ХСН имеют важное прогностическое значение для оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что подтверждают данные ROC-анализа (см. табл. 4).

Недавние клинические исследования подтвердили эффективность прогнозирования у лиц с ХСН с помощью биомаркерных моделей [11–14]. В работе М. Varutaut и соавт. описаны результаты успешного использования мультимаркерных моделей sST2, NT-proBNP и Gal-3 для прогнозирования вероятности развития неблагоприятных событий при ХСН [11]. В силу широкой распространенности ХБП у пациентов с ССЗ одной из задач нашей работы было создание моделей прогнозирования рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у особой группы пациентов – с ХСН и ХБП.

Биомаркер sST2 хорошо зарекомендовал себя как предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН: AUC у больных первой группы составила 0,915 (0,782–0,979),  $p < 0,0001$ , в группе сравнения – 0,879 (0,737–0,960),  $p < 0,0001$ , что указывает на его важное место в мультимаркерных моделях прогнозирования ХСН. В нашей работе он присутствует как наиболее важный компонент эффективных моделей как в группе пациентов с ХБП, так и в группе сравнения.

Прогностическая роль биомаркера почечного повреждения CysC при ХСН менее изучена, однако он также показал прогностические способности как при ХБП, так и в ее отсутствие: AUC в первой группе – 0,910 (0,777–0,977),  $p < 0,0001$ , в группе сравнения – 0,900 (0,733–0,940),  $p < 0,0001$ . У больных без ХБП наиболее оптимальной с прогностической и экономической точки зрения оказалась мультимаркерная модель sST2 + CysC. Вместе с тем по сравнению с моделью sST2 + NT-proBNP статистически значимых различий не выявлено ( $p = 0,147$ ).

В обеих группах при сравнении ROC-кривых одиночные модели продемонстрировали меньшую прогностическую ценность, чем мультимаркерные. В группе сравнения различия эффективности одиночной модели Gal-3 и мультимаркерных моделей достигли статистической значимости:  $p = 0,009$  для sST2 + CysC, sST2 + NT-proBNP + CysC, sST2 + CysC + Gal-3, sST2 + NT-proBNP + CysC + Gal-3,  $p = 0,010$  для NT-proBNP + CysC,  $p = 0,016$  для CysC + Gal-3. Таким образом, отдельно определять Gal-3 в группе пациентов с ИБС и ХСН без ХБП нецелесообразно.

Наиболее прогностически значимыми моделями в первой группе были NT-proBNP + Gal-3, sST2 + NT-proBNP + Gal-3 и NT-proBNP + CysC + Gal-3. При сравнении ROC-кривых данных моделей статистически значимой разницы не выявлено ( $p = 1,000$  при всех парных сравнениях).

## Литература

1. 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.
2. Kraus D., Wanner C. Epidemiology of chronic kidney disease – ever more patients? Dtsch. Med. Wochenschr. 2017; 142 (17): 1276–1281.

Исходя из этого, наиболее экономически выгодным для оценки риска развития неблагоприятных событий в течение года у пациентов с ИБС, ХСН и ХБП может считаться применение двойной модели NT-proBNP + Gal-3.

Gal-3 присутствует в почках и способствует тубулоинтерстициальному фиброзу, который увеличивается с прогрессированием заболевания почек и снижением СКФ [15, 16], что наблюдалось у пациентов первой группы (с ХБП). Ме СКФ у них была значимо ниже, чем в группе сравнения ( $p = 0,0000$ ). Повреждение почек может оказывать провоспалительное и профиброзное действие через путь Gal-3, со временем приводя к ремоделированию и дисфункции сердца, прогрессированию СН [17, 18]. Изучению особенностей галектинемии при кардиоренальном синдроме и ХСН посвящен ряд работ отечественных авторов [19, 20]. Согласно данным нашего исследования, Ме Gal-3 на фоне ХСН и ХБП была значимо выше, чем в отсутствие ХБП ( $p = 0,036$ ).

В группе сравнения лучшей прогностической способностью характеризовались модели sST2 + NT-proBNP + CysC + Gal-3, sST2 + CysC + Gal-3, sST2 + NT-proBNP + CysC и sST2 + CysC с одинаковой AUC – 0,965. При этом значимые различия между ними отсутствовали ( $p = 1,000$  при сравнении всех моделей, кроме моделей sST2 + CysC + Gal-3 и sST2 + CysC, где  $p = 0,366$ ). Именно поэтому в качестве оптимальной прогностической модели с учетом экономической выгоды у больных ИБС и ХСН без документированной ХБП можно рассматривать модель sST2 + CysC.

## Заключение

При оценке риска развития неблагоприятных событий в течение года у пациентов с ХСН ишемического генеза и ХБП могут быть использованы мультибиомаркерные модели. Оптимальной для пациентов с ИБС, ХСН и ХБП является двойная модель NT-proBNP + Gal-3, включающая, помимо широко рекомендованного маркера биомеханического стресса NT-proBNP, маркер фиброза и ремоделирования Gal-3. У больных ИБС и ХСН в отсутствие подтвержденного диагноза ХБП в моделях прогнозирования в качестве предиктора неблагоприятного прогноза может быть использован CysC в сочетании с sST2. Вместе с тем необходимо продолжить исследования в данном направлении с привлечением большего количества пациентов. ☞

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.*

*Проведение исследования одобрено комитетом по этике Российского университета медицины (протокол от 17 ноября 2022 г. № 11–22).*

*В процессе исследования соблюдались положения Хельсинкской декларации и принципы Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).*



3. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4083.
4. Braunwald E. Biomarkers in heart failure, N. Engl. J. Med. 2008; 358 (20): 2148–2159.
5. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4076.
6. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. Нефрология. 2021; 25 (5): 10–82.
7. Белая О.Л., Оранжевеева В.Н., Фатеев С.С. и др. Биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и хронической болезнью почек. Медицинский вестник МВД. 2023; СХХV (4): 52–57.
8. Фатеев С.С., Оранжевеева В.Н., Федулов В.К. и др. Галектин-3 и структурно-функциональные параметры левого желудочка при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической болезнью почек. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024; 23 (1): 3729.
9. Lupón J, de Antonio M., Vila J., et al. Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona Bio-Heart Failure risk calculator (BCN Bio-HF calculator). PLoS One. 2014; 9 (1): e85466.
10. Codina P, Lupón J, Subirana I., et al. Barcelona Bio-HF calculator version 3.0: recalibration and incorporation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment. Eur. J. Heart Fail. 2023; 25 (1): 131–132.
11. Barutaut M., Fournier M., Peacock W.F., et al. sST2 adds to the prognostic value of Gal-3 and BNP in chronic heart failure. Acta Cardiol. 2020; 75 (8): 739–747.
12. Dong G., Chen H., Zhang H., et al. Long-term and short-term prognostic value of circulating soluble suppression of tumorigenicity-2 concentration in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. Cardiology. 2021; 146 (4): 433–440.
13. Lotierzo M., Dupuy A.M., Kalmanovich E., et al. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. Clin. Chim. Acta. 2020; 501: 120–130.
14. Meijers W.C., Bayes-Genis A., Mebazaa A., et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). Eur. J. Heart Fail. 2021; 23 (10): 1610–1632.
15. Alam M.L., Katz R., Bellovich K.A., et al. Soluble ST2 and Galectin-3 and Progression of CKD. Kidney Int. Rep. 2019; 4 (1): 103–111.
16. Oikonomou E., Tsalamandris S., Karlis D., et al. The association among biomarkers of renal and heart function in patients with heart failure: the role of NGAL. Biomark. Med. 2018; 12 (12): 1323–1330.
17. Bansal N., Zelnick L., Go A., et al. Cardiac biomarkers and risk of incident heart failure in chronic kidney disease: the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) study, J. Am. Heart Assoc. 2019; 8 (21): e012336.
18. Prud'homme M., Coutrot M., Michel T., et al. Acute kidney injury induces remote cardiac damage and dysfunction through the galectin-3 pathway. JACC Basic. Trans. Sci. 2019; 4 (6): 717–732.
19. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В. и др. Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2022; 18 (2): 153–159.
20. Дуболазова Ю.В., Драпкина О.М. Применение галектина-3 и NT-proBNP в качестве биомаркеров декомпенсированной сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2017; 141 (1): 95–101.

### The Capabilities of Some Modern Biomarkers in Predicting Adverse Cardiovascular Events in Patients with Coronary Heart Disease and Chronic Kidney Disease

V.N. Oranzhereeva<sup>1</sup>, O.L. Belaya<sup>1</sup>, Ye.V. Kovalenko<sup>1</sup>, L.I. Markova<sup>1</sup>, O.I. Tereshchenko<sup>1</sup>, Z.V. Kuropteva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine of the Russian University of Medicine

<sup>2</sup> N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of the RAS

Contact person: Olga L. Belaya, olgabelaya64@gmail.com

**Aim** to evaluate the capabilities of single and combined models using biomarkers sST2, NT-proBNP, galectin 3 and cystatin C in predicting the risk of adverse cardiovascular events within 1 year in patients with coronary artery disease with FC I–III CHF and CKD.

**Material and methods.** In 80 patients with coronary artery disease with FC I–III CHF, 40 of whom suffered from CKD, along with a general clinical examination, the concentrations of sST2, NT-proBNP, galectin 3 and cystatin C were determined in the blood serum using the enzyme immunoassay method. Development of unfavorable cardiovascular events Patient events were assessed over a 1-year period. ROC analysis was used to determine the sensitivity and specificity of biomarker levels in stratifying the risk of adverse events.

**Results.** The patients were divided into 2 groups of 40 patients depending on the presence of CKD. In both groups, all single models had good predictive ability. The dual model NT-proBNP + galectin 3 had the best prognostic properties in the group of patients with IHF with CHF and CKD (AUC – 0.977), specificity – 96.3%, sensitivity – 92.3%. In the group of patients without CKD, the dual model sST2 + cystatin C was optimal for predicting adverse cardiovascular events within 1 year (AUC – 0.965), specificity – 97%, sensitivity – 85.7%.

**Conclusion.** To predict adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease with FC I–III CHF and the presence of CKD, it is enough to use the double biomarker model NT-proBNP + galectin 3, in the absence of CKD – the double model sST2 + cystatin C.

**Keywords:** biomarkers, chronic heart failure, chronic kidney disease, prognosis