

Doi: 10.52341/20738080\_2025\_139\_6\_53

## ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА И УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ БИОМАРКЕРОВ ФИБРОЗА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ



**БЕЛАЯ О.Л.**,  
д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, [olgabelaya64@gmail.com](mailto:olgabelaya64@gmail.com)



**ОРАНЖЕРЕЕВА В.Н.**,  
аспирант кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, [ven0908@mail.ru](mailto:ven0908@mail.ru)



**КОВАЛЕНКО Е.В.**,  
к.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, [elkovalenko76@mail.ru](mailto:elkovalenko76@mail.ru)



**РЫЖКОВ И.М.**,  
к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, [ivan\\_ryzhkov@mail.ru](mailto:ivan_ryzhkov@mail.ru)



женный работник высшей школы Российской Федерации, [e.g.lobanova@mail.ru](mailto:e.g.lobanova@mail.ru)

**В** статье оценивается динамика концентрации биомаркеров фиброза и ремоделирования у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью I–III функциональных классов (NYHA), хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2-го типа на фоне терапии, проводимой в течение 1 года.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2-го типа, sST2, цистатин С, галектин-3.

### ТHERAPY OF THE CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC GENESIS AND EXPRESSION LEVEL OF THE BIOMARKERS OF FIBROSIS AND REMODELING IN THE PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND DIABETES

Belaya O., Oranzhereyeva V., Kovalenko E., Ryzhkov I., Lobanova E.

The article assesses dynamics of the concentration of biomarkers of fibrosis and remodeling in the patients with stable coronary heart disease combined with chronic heart failure I–III functional class according to the NYHA classification, chronic kidney disease and type 2 diabetes against the background of therapy conducted during a year.

**Key words:** coronary heart disease, chronic heart failure, chronic kidney disease, type 2 diabetes, sST2, cystatin C, galectin-3.

#### Введение

Хорошо известно, что у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза, часто встречается сопутствующая патология в виде сахарного диабета 2-го типа (СД-2) и хронической болезни почек (ХБП), что способствует росту числа неблагоприятных исходов заболевания – таких, как острый инфаркт миокарда (ОИМ), декомпенсация ХСН, смерть – и требует совершенствования методов диагностики и лечения [1]. В настоящее время большой научно-практический интерес вызывает изучение диагностических и прогностических возможностей современных биомаркеров миокардиальной и почечной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и почечной патологией, обусловленной в том числе и СД-2 [2, 3, 4].

Ранее авторами настоящей статьи были опубликованы данные о том, что растворимый супрессор туморогенности 2 (sST2), галектин-3 (Gal-3), цистатин С (CysC) и N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в одинарных и комбинированных моделях обладают значимой прогностиче-

ской способностью в отношении развития неблагоприятных исходов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с ХСН I–III функциональных классов (ФК) [4, 5], поэтому представлялось важным изучить динамику экспрессии данных биомаркеров на фоне традиционной терапии ХСН в течение 1 года наблюдения.

### Цель исследования

Оценить уровень экспрессии биомаркеров sST2, CysC, Gal-3 и NT-proBNP на фоне терапии ИБС с ХСН I–III ФК (НУНА) у больных с ХБП и СД-2.

### Материалы и методы

Проведение исследования одобрено Межвузовским этическим комитетом 17.11.2022 (протокол № 11-22).

Обследовано 80 пациентов обоего пола в возрасте от 51 до 70 лет со стабильной ИБС, ХСН I–III ФК (НУНА), страдающих ХБП, выделенных в 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия СД-2, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. В каждую включено по 40 пациентов с ИБС, ХСН I–III ФК и ХБП:

- в 1-ю группу – без сопутствующего СД-2, медиана (Ме) возраста – 65 [63; 66] лет;
- во 2-ю группу – с сопутствующим СД-2, Ме возраста – 67 [64,5; 67,5] лет

Контролем служили показатели 20 условно здоровых пациентов, Ме возраста – 61 [57; 64] год.

Критерии невключения: ОИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острое почечное повреждение, COVID-19, перенесенные менее чем за 6 мес. до начала исследования, злокачественные новообразования, ХСН IV ФК, ХБП 5-й стадии, ХБП, связанная с наличием нефритов различной этиологии. Из исследования исключались также пациенты, отказавшиеся от продолжения обследования.

Больные получали базисное лечение (в соответствии с действующими на момент проведения исследования клиническими рекомендациями), включающее препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), диуретики, статины, антитромботическую терапию. При этом значимых различий проводимого лечения между группами не было, за исключением более частого назначения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) в группе 2 при СД-2 ( $p < 0,001$ ).

Клинико-демографическая характеристика лиц, включенных в исследование, была опубликована ранее [6], при этом значимых

межгрупповых различий по полу, возрасту, структуре сопутствующей патологии выявлено не было. Наиболее часто в обеих группах встречалась стенокардия напряжения II ФК (у 60% больных в группе 1 и у 55% в группе 2 [ $p = 0,651$ ], ОИМ в анамнезе [50% и 35%,  $p = 0,175$ ], ХСН II ФК [37,5% и 55%,  $p = 0,116$ ]). У большинства пациентов была выявлена ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ ЛЖ) – 80% и 75% соответственно ( $p = 0,592$ ), а по данным теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ) и оценке количества баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) для больных с ХСН, включенные в исследование пациенты относились к I–III ФК ХСН.

Стандартное обследование включало осмотр, клинический, биохимический анализы крови, мочи, оценку ФК ХСН по ШОКС. Методом иммуноферментного анализа (ELISA) в сыворотке крови определяли sST2, CysC, Gal-3 и NT-proBNP. Проводились электрокардиография (ЭКГ), ТШХ, эхокардиография (ЭхоКГ).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ IBM SPSS «Statistics 12». Данные представляли в виде Ме и квартильного размаха (Q25–Q75 – 25-й и 75-й процентиля). При анализе количественных показателей использовался t-критерий Стьюдента при нормальном распределении, а также критерии Манна–Уитни и Вилкоксона для независимых и зависимых выборок при ненормальном распределении. Для сравнения трех зависимых групп применялся тест Фридмана. Для качественных признаков проводился анализ таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Величина значимости различий устанавливалась при  $p < 0,05$ .

### Результаты

На фоне лечения в обеих группах больных ИБС с ХСН I–III ФК и ХБП достигнута значимая положительная клинико-лабораторная динамика. За 1 год лечения расстояние ТШХ в группе 1 увеличилось на 19,7% (от 380 м до 455 м), в группе 2 – на 11,2% (от 385 м до 428 м), уменьшилось количество баллов по ШОКС в группе 1 на 40% (от 5 до 3 баллов), в группе 2 – на 33,3% (от 6 до 4 баллов) ( $p < 0,0001$ ).

За 1 год наблюдения в каждой группе отмечалось улучшение липидограммы, а в группе 2 у больных с СД-2 – и показателей углеводного обмена. В группе 1 Ме холестерина-липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) уменьшилась на 35%, в

группе 2 – на 33% ( $p < 0,0001$ ), а Me гликированного гемоглобина (HbA1c) в группе 2 снизилась с 7,2 [6,9; 7,6]% до 6,7 [6,5; 6,9]%. Улучшилась функция почек: в крови снизился уровень креатинина, мочевины, в моче – альбумин-креатининового соотношения в обеих группах пациентов ( $p < 0,0001$ ); увеличилась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) «Креатинин – CysC» ( $p < 0,0001$ ). В обеих группах значимо снизился показатель C-реактивного белка (СРБ),  $p < 0,0001$ .

Сывороточная концентрация всех биомаркеров также значимо изменилась в благоприятную сторону ( $p < 0,0001$ ).

Так, экспрессия sST2 в группе 1 уменьшилась на 15,8% (от 33,61 до 28,30 нг/мл), в группе 2 – на 16,2% (от 36,75 до 30,44 нг/мл).

Уровень Gal-3 в группе 1 – на 13,9% (от 16,60 до 14,30 нг/мл), в группе 2 – на 11,2% (от 16,90 до 15,00 нг/мл), CysC в группе 1 – на 0,65% (от 1,834 до 1,824 нг/мл), в группе 2 – на 8,6% (от 2,240 до 2,048 нг/мл). Показатель NT-proBNP в группе 1 уменьшился на 43% (от 490 до 280 пг/мл), а в группе 2 – на 51,5% (от 680 до 330 пг/мл).

### Обсуждение

Важность использования биомаркеров в одинарных и мультимаркерных прогностических моделях для оценки риска развития неблагоприятных событий у больных ХСН признана многими авторами [5, 7, 8, 9].

Обзор литературы *G. Dong и соавт.* с включением данных 5 тыс. пациентов показал, что более высокие концентрации sST2, в том числе в комбинированных моделях, предсказывают долгосрочные конечные точки – такие, как смертность от всех причин, от ССЗ или госпитализация, связанная с ХСН [10]. Снижение экспрессии указанных биомаркеров будет способствовать уменьшению риска развития неблагоприятных событий у больных ХСН.

В литературе широко обсуждается роль различных стратегий терапии ХСН различных фенотипов [11]. При этом влияние ингибиторов РААС и других препаратов для лечения ХСН в сочетании с СД-2 и ХБП на выраженность экспрессии биомаркеров фиброза и ремоделирования касается в основном оценки воздействия валсартана/сакубитрила, валсартана и эналаприла на уровни sST2 и NT-proBNP при ХСН с низкой ФВ ЛЖ. Воздействуя на РААС, высокая активность которой усиливает процессы хронического системного воспаления, ремоделирования и фиброза миокарда, ее ингибиторы улучшают функцию эндотелия, уменьшают гипертрофию сердца, способствуя тем самым снижению риска возникновения и прогрес-

сирования ХСН [12, 13]. *K. Awad et al.* показали влияние ингибиторов РААС на концентрацию маркеров воспаления, в частности, уменьшение высокочувствительного СРБ, некоторых интерлейкинов, ФНО- $\alpha$  и ряда других [14], что подтверждается и результатами настоящего исследования.

Динамика уровня ST2, NT-proBNP и Gal-3 у больных ХСН оценивалась в нескольких крупных проспективных рандомизированных исследованиях – PARADIGM-HF [15], PARALLEL-HF [16], Val-HeFT [17], хотя по результатам *данного исследования*, процент снижения экспрессии биомаркеров был более высоким. Возможно, это объясняется тем, что в исследовании *PARADIGM-HF*, например, было включено больше пациентов с низкой ФВ ЛЖ. Что касается выраженности снижения изучаемых биомаркеров под влиянием лечения, *M. Marcell* при обследовании пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ, получавших сакубитрил/валсартан, за 6 мес. выявил уменьшение значений NT-proBNP и sST2 на 37% и 16% соответственно [18].

В исследовании *PARALLAX*, куда были включены пациенты с ХСН и ФВ ЛЖ выше 40%, терапия сакубитрилом/валсартаном (по сравнению со стандартным лечением эналаприлом, валсартаном или плацебо) привела к значимому снижению уровней NT-proBNP в плазме через 12 недель, но при этом достоверного изменения дистанции ТШХ за 24 недели наблюдения (9,7 м против 12,2 м) не произошло. Снижение уровня NT-proBNP в группе сакубитрила/валсартана было выраженным уже на 4-й неделе и оставалось ниже такового в группе сравнения на 24-й неделе [19].

Пациенты в обеих группах на фоне проводимой терапии значимо улучшили результаты ТШХ.

### Заключение

Традиционная кардиальная терапия ИБС и ХСН улучшает клинико-лабораторные показатели у больных ИБС с ХСН I–III ФК, ХБП и СД-2, способствуя значимому увеличению расстояния ТШХ, уменьшению количества баллов по ШОКС и экспрессии биомаркеров sST2, NT-proBNP, Gal-3 и CysC, являющихся предикторами неблагоприятного течения сердечно-сосудистой патологии.

Литература

