

**PREDICTION OF ADVERSE OUTCOMES IN PATIENTS WITH
CORONARY HEART DISEASE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE USING
MODERN BIOMARKERS**

**Isakulova Muhabbat Mardanovna,
Ibragimova Nadiya Sabirovna**
*assistants at the Department of Clinical and Laboratory Diagnostics
with a course of clinical and laboratory diagnostics at the Faculty of Postgraduate
Education,
Ibragimov Baxodir Fikriyevich,
PhD, obstetrician-gynecologist of the prenatal center,
Ibodullayeva Nozima Nematullo kizi*
*cadet of the Department of Clinical and Laboratory Diagnostics
with a course of clinical and laboratory diagnostics of FOPE,
Samarkand State Medical University,
Uzbekistan, Samarkand*

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ
БИОМАРКЕРОВ**

**Исакулова Мухаббат Мардановна,
Ибрагимова Надия Сабировна**
*ассистенты кафедры Клинико-лабораторной диагностики
с курсом клинико-лабораторной диагностики ФПДО,
Ибрагимов Баходир Фикриевич,
PhD, акушер-гинеколог пренатального центра,
Ибодуллаева Нозима Нематулло кизи*
*курсант кафедры Клинико-лабораторной диагностики
с курсом клинико-лабораторной диагностики ФПДО,
Самаркандского Государственного Медицинского Университета,
Узбекистан, Самарканд*

Аннотация. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), одной из главных причин которой является ишемическая болезнь сердца (ИБС), широко распространена в мире. Большинство пациентов с ХСН страдают сопутствующей патологией, в частности хронической болезнью почек (ХБП). В мире распространенность ХБП составляет 11–26% [1, 4]. ХСН имеют более

четверти больных ХБП. Концепция кардиоренального синдрома требует своевременной и точной оценки функции сердца у пациентов с ХБП с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью определения рисков прогрессирования ХСН [2, 5]. Ранняя диагностика и прогноз помогают управлять течением болезни и оптимизировать проводимую терапию.

Ключевые слова: современные биомаркеры, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, прогноз.

Аннотация. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), одной из главных причин которой является ишемическая болезнь сердца (ИБС), широко распространена в мире. Большинство пациентов с ХСН страдают сопутствующей патологией, в частности хронической болезнью почек (ХБП). В мире распространенность ХБП составляет 11–26% [1, 4]. ХСН имеют более четверти больных ХБП. Концепция кардиоренального синдрома требует своевременной и точной оценки функции сердца у пациентов с ХБП с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью определения рисков прогрессирования ХСН [2, 5]. Ранняя диагностика и прогноз помогают управлять течением болезни и оптимизировать проводимую терапию.

Ключевые слова: современные биомаркеры, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, прогноз.

Введение. 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 взаимоотношения и прогрессирования обоих заболеваний. Именно поэтому у коморбидных пациентов с ХБП значительно возрастает риск СН и смерти из-за сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

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.

Материал и методы. Обследовано 80 пациентов обоего пола (медиана (Me) возраста – 65 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 лет), вторую (группу сравнения) – 40 пациентов без сопутствующей ХБП (Ме возраста – 64 года). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Контролем служили показатели 20 условно здоровых пациентов с Ме возраста 61 год.

Диагноз ИБС, ХСН и ХБП устанавливали на основании действующих на момент проведения исследования клинических рекомендаций [3, 6, 9]. 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 [2, 7]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² у пациентов сохранялось три месяца и более.

Критериями невключения 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 [2, 8, 15].

Стандартное обследование включало осмотр, оценку по ШОКС, клинический и биохимический анализы крови, ИФА, анализ мочи.

Всем больным выполнены электрокардиография, тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), эхокардиография с определением основных структурно-функциональных параметров сердца и выраженности диастолической дисфункции.

Результаты. Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям, однако у пациентов первой группы с ХБП в анамнезе чаще регистрировался 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. 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 нг/мл, Gal-3 – 6,55 нг/мл, CysC – 0,756 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. 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. 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. Хорошими альтернативными моделями считаются NT-proBNP + CysC (AUC – 0,963), sST2 + Gal-3 (AUC – 0,963), sST2 + NT-proBNP (AUC – 0,957) и sST2 + CysC (AUC – 0,952).

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. 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 Bio-HF 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 [3, 10, 14]. С помощью данного 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.

Недавние клинические исследования подтвердили эффективность прогнозирования у лиц с ХСН с помощью биомаркерных моделей [1, 12, 13]. В работе M. Varutaut и соавт. описаны результаты успешного использования мультимаркерных моделей sST2, NT-proBNP и Gal-3 для прогнозирования вероятности развития неблагоприятных событий при ХСН [1, 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). 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 [2, 16], что наблюдалось у пациентов первой группы (с ХБП). Me 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 [3, 17, 18]. Изучению особенностей галектинемии при кардиоренальном синдроме и ХСН посвящен ряд работ отечественных авторов [1, 19, 20]. Согласно данным нашего исследования, Me 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.

References:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Sadriddinovna N. F., Ugli A. S. S., Kizi O. B. K. BIOLOGICAL PROPERTIES OF THE YEAST SACCHAROMYCES CEREVISIAE //Research Focus. – 2022. – Т. 1. – №. 4. – С. 18-22.
5. Kudratova Z. E. Isomadinova L. K. Sirojeddinova S. F. Tursunova M. E. Current modern etiology of anemia. novateur publications international journal of innovations in engineering research and technology. № 10. 2023, P. 1-4.
5. Isomadinova L.K. Qudratova Z.E. Shamsiddinova D.K. Samarqand viloyatida urotillaz kasalligi klinik-kechishining o'ziga xos xususiyatlari. Central asian journal of education and innovation №10. 2023 , P. 51-53
6. Sabirovna I. N., Fotima I. PROBLEMS OF DIAGNOSIS OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN YOUNG CHILDREN //TADQIQOTLAR. UZ. – 2024. – Т. 31. – №. 2. – С. 188-192.
7. Бердиярова Ш.Ш., Юсупова Н.А. [Особенности иммунометаболических нарушений иммунологической реактивности при гематогенных остеомиелитах](#), Вестник науки и образования, 29-32
8. Dushanova G. A., Nabiyeva F. S., Rahimova G. O. FEATURES OF THE DISTRIBUTION OF HLA-ANTIGENS AMONG PEOPLE OF THE UZBEK NATIONALITY IN THE SAMARKAND REGION //Open Access Repository. – 2023. – Т. 10. – №. 10. – С. 14-25.
9. Berdiyarova Sh.Sh., Ahadova M.M., Ochilov S.A. [COMPLICATIONS OF TREATMENT OF ACUTE HEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS. LITERATURE REVIEW](#), Galaxy International Interdisciplinary Research Journal 293-298

10. Бердиярова Ш.Ш., Юсупова Н.А., Широков Х.И. Клинико-лабораторная диагностика внебольничных пневмоний у детей, Вестник науки и образования, 80-83
11. Kudratova Zebo Erkinovna, Karimova Linara Alixanovna Age-related features of the respiratory system // ReFocus. 2023. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/age-related-features-of-the-respiratory-system>.
12. Sabirovna I. N. et al. Dysfunctions of the Immune System and Their Role in the Development of Diseases //The Peerian Journal. – 2023. – Т. 23. – С. 49-52.
13. Nabiyeva F. S. et al. CREATION OF OPTIMUM CONDITIONS FOR PROPAGATION OF SACCHAROMYCES CEREVISIAE YEAST //Journal of new century innovations. – 2023. – Т. 23. – №. 1. – С. 85-91.
14. Ибрагимова Н. и др. РАССТРОЙСТВА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ //Центральноазиатский журнал академических исследований. – 2024. – Т. 2. – №. 1. – С. 4-8.
15. Isomadinova L.K, Qudratova Z.E., Babaxanova F.Sh. clinico-laboratory features of the course of covid-19 with hepatitis b journal of new century innovations №-3. 2023 P. 60-65.
16. Nabiyeva F. S., Ibragimova N. S., Diamatova D. N. 2-TIP QANDLI DIABET KECCHISHINING O'ZIGA XOS XUSUSIYATLARI //TADQIQOTLAR. UZ. – 2024. – Т. 31. – №. 1. – С. 28-32.
17. Широков Х. И., Ибрагимова Н. С., Ибрагимов Б. Ф. НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИСХОДЫ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН //Journal of new century innovations. – 2023. – Т. 26. – №. 3. – С. 185-189.
18. Sabirovna I. N., Muhammadali B. LABORATORY INDICATORS OF NEPHROPATHY IN TYPE II DIABETES MELLITUS //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – 2024. – Т. 2. – №. 5. – С. 93-95.
19. Давлатов С. С., Сайдуллаев З. Я., Даминов Ф. А. Миниинвазивные вмешательства при механической желтухе опухолевого генеза периапулярной зоны //Сборник Научно-практической конференций молодых ученых СамМИ. – 2010. – Т. 2. – С. 79-80.