

Гарганеева А. А., Кужелева Е. А., Тукиш О. В.,
Кондратьев М. Ю., Витт К. Н., Андреев С. А., Огуркова О. Н.

Научно-исследовательский институт кардиологии, «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА

Цель	Изучение прогностической значимости биомаркеров воспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и стенозирующим многососудистым коронарным атеросклерозом с определением отдельной их совокупности, отражающей процессы субклинического воспаления и ассоциированной с развитием сердечно-сосудистых осложнений при проспективном наблюдении.
Материал и методы	Проведено проспективное наблюдательное исследование с включением 80 пациентов с ХСН и ишемической болезнью сердца, которым в текущую госпитализацию запланировано проведение аортокоронарного шунтирования (АКШ). Помимо общеклинического лабораторного обследования, проводились оценка параметров коагуляции, исследование биомаркеров воспаления: липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), фактор роста/дифференцировки 15-го типа (GDF-15), фактор роста фибробластов (FGF-23), трансформирующий фактор роста бета (TGF-beta-1), высокочувствительный С-реактивный белок. Кроме того, в анализ был включен расчетный показатель отношения нейтрофилов к лимфоцитам крови (НФ/ЛФ). Наблюдение осуществлялось на протяжении как минимум 12 мес (медиана 16 [13; 22] мес). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программы IBM SPSS Statistics 21.
Результаты	Представлены результаты факторного анализа 10 биомаркеров воспаления у больных, которым планировалось проведение АКШ. Один из полученных в результате анализа факторов, включающий уровень NGAL, GDF-15, отношение НФ/ЛФ и уровень фибриногена в крови у больных с ХСН и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, оказался статистически значимо ассоциирован с развитием летального исхода при проспективном наблюдении. Причем указанная ассоциация сохраняла свою значимость даже после корректировки на возраст, скорость клубочковой фильтрации, тяжесть сердечной и коронарной недостаточности и наличие сахарного диабета.
Заключение	Ряд маркеров воспаления, включающий уровень NGAL, GDF-15, отношение НФ/ЛФ и уровень фибриногена в крови, у больных с ХСН и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий могут быть объединены в один фактор, отражающий процессы субклинического воспаления. Значение фактора может быть использовано для прогнозирования сердечно-сосудистой смерти в отдаленном периоде после хирургической реваскуляризации миокарда.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; коронарный атеросклероз; коронарное шунтирование; воспаление; биомаркеры; факторный анализ
Для цитирования	Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Turkish O.V., Kondratiev M.Yu., Vitt K.N., Andreev S.L. et al. Biomarkers of Inflammation in Predicting the Outcomes of Heart Failure of Ischemic Etiology: the Results of Factor Analysis. <i>Kardiologiya</i> . 2024;64(2):18–26. [Russian: Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Тукиш О.В., Кондратьев М.Ю., Витт К.Н., Андреев С.А. и др. Биомаркеры воспаления в прогнозировании исходов хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии: результаты факторного анализа. <i>Кардиология</i> . 2024;64(2):18–26].
Для цитирования	Кужелева Елена Андреевна. E-mail: kea@cardio-tomsk.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой пандемию, распространенность которой неуклонно увеличивается с постарением населения [1]. Одной из основных причин ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС), патологическое влияние которой на функцию сердца реализуется различными путями, включая потерю участка жизнеспособного миокарда

при развитии острого инфаркта миокарда (ИМ), а также оглушение и гибернацию кардиомиоцитов, обусловленные хронической коронарной недостаточностью [2, 3]. Не вызывает сомнения роль процессов воспаления в развитии и прогрессировании ХСН ишемической этиологии [4]. Необходимо принимать во внимание, что воспаление, являясь универсальной защитной реакцией организма на повреждение, представляет собой крайне сложный процесс, отдель-

ные звенья которого находят свое отражение в изменении плазменной концентрации целого ряда провоспалительных и противовоспалительных биомаркеров [5]. С одной стороны, изучение содержания таких биомаркеров в организме пациента с ХСН является крайне перспективным направлением, открывающим, в том числе, новые терапевтические мишени для данного синдрома. С другой стороны, необходимость учета одновременно большого числа параметров и сложность их взаимной интерпретации приводят к отсутствию ощутимого научного прогресса в данной области.

Вероятно, решение обозначенной проблемы может быть реализовано посредством применения современных средств математического анализа, позволяющих одновременно оценивать совокупность интересующих параметров и формулировать исходя из этого обобщенный вывод.

Цель

Изучение прогностической значимости биомаркеров воспаления у пациентов с ХСН и стенозирующим многососудистым коронарным атеросклерозом с определением отдельной их совокупности, отражающей процессы субклинического воспаления и ассоциированной с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при проспективном наблюдении.

Материал и методы

Проведено проспективное наблюдательное исследование с включением 80 пациентов с ХСН и ИБС, которым в текущую госпитализацию запланировано выполнение коронарного шунтирования – АКШ (годы включения 2019–2020 гг.). Протокол исследования соответствовал принципам Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 188 от 18.09.2019). Все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия до начала любых процедур исследования.

Критерии включения: наличие ХСН, наличие многососудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий, запланированная реваскуляризация в объеме АКШ в текущую госпитализацию по решению Кардиокоманды, согласие пациента на вмешательство и участие в исследовании.

Критериями не включения в исследование явились отказ пациента от участия в исследовании, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение последних 6 мес, наличие имплантированных устройств контроля ритма и электрокардиостимуляции, необходимость дополнительных кардиохирургических вмешательств, кроме АКШ, выраженная дисфункция почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), тяжелые сопутствующие заболевания: онкологические заболевания в активной стадии, инфильтративные заболевания сердца, аутоиммунные заболевания, острые ин-

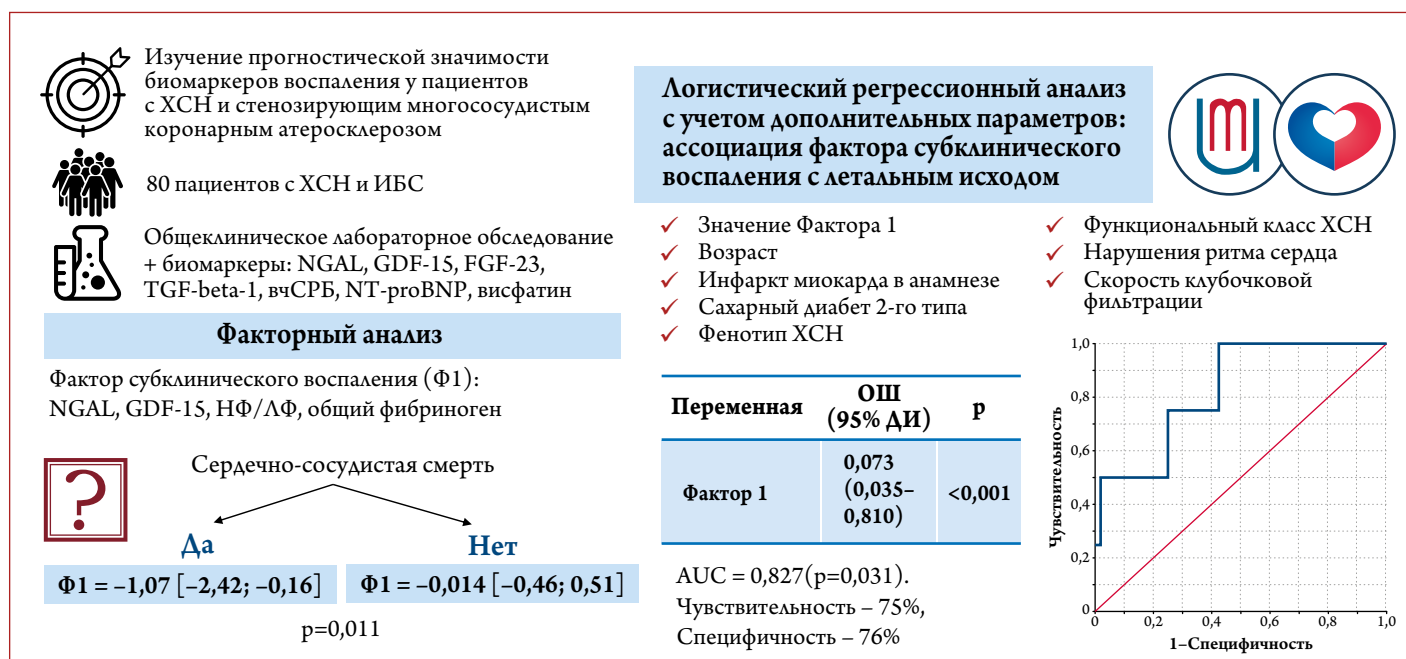
фекционные и обострения хронических соматических заболеваний. Пациентов исключали из исследования в случае развития летального исхода в период госпитализации.

Диагноз ХСН устанавливали согласно текущим клиническим рекомендациям [1]. Всем пациентам проводили эхокардиографию (ЭхоКГ), определение уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Пороговым для диагностики ХСН считали уровень маркера ≥ 125 пг/мл. Однако у 16 (20%) больных с клинически выраженными симптомами и признаками ХСН уровень NT-proBNP не выходил за пределы референсного диапазона. У таких больных диагноз ХСН был подтвержден наличием достоверных эхокардиографических признаков систолической и/или диастолической дисфункции миокарда [1, 6]: у 2 пациентов регистрировалось снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) – 38 и 32%; значительное повышение отношения пиков Е/А (> 2) выявлено у 4 пациентов, отношение $E/e' > 14$ – в 4 случаях, $E/e' > 9$ – в 10 случаях, увеличение индексированного объема левого предсердия (ЛП) > 34 мл/м² – у 9 пациентов, повышение скорости трикуспидальной регургитации или повышение давления в легочной артерии – у 8, повышение массы миокарда ЛЖ, индексированной на площадь поверхности тела, – у 7. Пациентам с пограничными значениями критериев диагностики ХСН проводили диастолический стресс-тест.

Стенозирующий многососудистый атеросклероз коронарных артерий (КА) диагностировали с помощью инвазивной коронарографии на ангиографическом комплексе Cardio-scor-V и компьютерной системе АСОМ («Siemens», Германия) по клиническим показаниям. ЭхоКГ с использованием ультразвуковой системы Philips HD 15 выполняли в соответствии с современными рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца [7].

Помимо общеклинического лабораторного обследования (общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови, липидограмма) осуществляли определение уровня фибриногена на автоматическом коагулометрическом анализаторе для диагностики *in vitro* (ACL TOP750, «Instrumentation Laboratory Co», США), расчет СКФ — с использованием формулы СКД-EPI. Исследование биомаркеров проводили методом иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов. Исследованы следующие биомаркеры: липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL, нг/мл), фактор роста/дифференцировки 15-го типа (GDF-15, пг/мл), остеопротегерин (пмоль/л), фактор роста фибробластов (FGF-23) С-концевой фрагмент (пмоль/л), N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP, пг/мл), транс-

Центральная иллюстрация. Биомаркеры воспаления в прогнозировании исходов ХСН ишемической этиологии: результаты факторного анализа



формирующий фактор роста бета-1 (TGF-beta-1, пг/мл), висфатин (нг/мл), высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ, мг/л). Исследования проведены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Кроме того, в анализ был включен расчетный показатель отношения нейтрофилов к лимфоцитам крови (НФ/ЛФ), который, по данным литературы, также отражает процессы субклинического воспаления и ассоциирован с прогрессированием сердечно-сосудистой патологии [8].

Образцы крови брали из локтевой вены утром натощак до проведения хирургического лечения ИБС, дальнейшая подготовка образцов крови для анализа включала центрифугирование, отделение сыворотки, ее заморозку при температуре -80°C . Анализ осуществляли после однократного оттаивания сыворотки крови.

Наблюдение за пациентами осуществляли на протяжении как минимум 12 мес (медиана 16 [13; 22] мес). Назначаемая после оперативного вмешательства медикаментозная терапия полностью соответствовала текущим клиническим рекомендациям и значительно не различалась у пациентов с развитием и без развития ССО. При проспективном наблюдении регистрировали следующие конечные точки (КТ): первичная КТ – сердечно-сосудистая смерть: зарегистрировано 4 (5%) случая за период наблюдения; вторичная КТ – комбинированная, включающая смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), декомпенсацию ХСН или необходимость внутривенной терапии диуретиками или удвоения дозы диуретиков, эпизод острой ишемии, требующий незапланированной реваскуляризации, ОНМК, прогрессирование клинических

симптомов ИБС и/или ХСН на один функциональный класс (ФК) и более: всего зарегистрировано 22 (27,5%) события за период наблюдения после выписки из стационара. Приверженность назначаемой медикаментозной терапии, оцениваемая с помощью шкалы Мориски–Грина через 12 мес после вмешательства, составила 81% и была сопоставима у больных с развитием и без развития ССО.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы IBM SPSS Statistics 21. Проверку соответствия распределения признаков нормальному закону проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Непрерывные переменные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) в случае нормального распределения признака и медианы и интерквартильного размаха – $Me [Q_1; Q_3]$ при распределении, отличном от нормального. Категориальные данные представлены в абсолютных и относительных величинах – n (%). Непрерывные переменные в независимых выборках анализировали с использованием t -критерия Стьюдента и критерия Манна–Уитни в зависимости от типа распределения данных. Для оценки корреляционных связей использовали расчет коэффициента корреляции Спирмена. Корреляционную матрицу представили в виде «тепловой карты» с цветовой градацией величины коэффициента корреляции. Статистическую значимость различий для категориальных переменных определяли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и двустороннего точного критерия Фишера. Для определения связи между отдельными воспалительными маркерами использовали факторный анализ. Адекватность выборки в плане возможности проведения факторного анализа про-

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика и отдельные лабораторно-инструментальные данные пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
	абс. число (%)
Пол мужской	71 (88,8)
Пол женский	9 (11,2)
Перенесенный ИМ	50 (62,5)
СД 2-го типа	20 (25)
Ожирение	30 (37,5)
ОНМК в анамнезе	3 (3,8)
Стентирование коронарных артерий в анамнезе	15 (18,8)
Атеросклероз артерий нижних конечностей	6 (7,5)
Атеросклероз сонных артерий (≥40%)	20 (25)
Функциональный класс ХСН по NYHA	
I	8 (10)
II	41 (51,2)
III	31 (38,8)
Курение	46 (57,5)
ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ	41 (51,2)
ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ	10 (12,5)
ХСН со сниженной ФВ ЛЖ	29 (36,3)
Нарушения ритма сердца	37 (46,3)
Фибрилляция предсердий	19 (23,8)
Хроническая болезнь почек, стадии	
II	51 (63,8)
IIIa	19 (23,8)
IIIб	3 (3,8)
M±SD	
Средний возраст, годы	62±7,3
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4±4,5
Частота сердечных сокращений, уд/мин	70,4±10,9
Фракция выброса левого желудочка, %	50±15,6
Креатинин, мкмоль/л	97,8±22,4
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	68,9±16
Медиана [Q1; Q3]	
Длительность ИБС, годы	3 [1; 11]
Длительность артериальной гипертензии, годы	10 [5; 20]
Возраст на момент первого ИМ, годы	54 [43,5; 60]
Время от последнего ИМ до операции, мес	35 [7; 156]
Длительность СД 2-го типа, годы	5 [1; 10,5]
Систолическое АД, мм рт. ст.	124 [120; 130]
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [70; 80]
Расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой, м	340 [280; 380]

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

веряли с помощью критерия Кайзера–Мейера–Олкина и критерия сферичности Бартлетта. В целях определения оптимального количества факторов анализировали график собственных значений (диаграмма «каменистой осыпи»). Процедуру анализа осуществляли с использованием метода анализа главных компонент. Для оптимизации структуры факторов использовали метод ортогонально-

Таблица 2. Клинико-anamnestическая характеристика и отдельные лабораторно-инструментальные данные пациентов в зависимости от развития летального исхода за период проспективного наблюдения

Показатель	Летальный исход – (n=76)	Летальный исход + (n=4)	p
Пол мужской, n (%)	68 (89,5)	3 (75)	0,372
Пол женский, n (%)	8 (10,5)	1 (25)	
Перенесенный ИМ, n (%)	48 (63,2)	2 (50)	0,597
СД 2-го типа, n (%)	18 (23,7)	2 (50)	0,237
Ожирение, n (%)	29 (38,2)	1 (25)	0,597
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (3,9)	0	0,686
Стентирование коронарных артерий в анамнезе, n (%)	14 (18,4)	1 (25)	0,743
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	6 (7,9)	0	0,560
Атеросклероз сонных артерий (≥40%), n (%)	20 (26,3)	0	0,237
Функциональный класс ХСН по NYHA, n (%)			
I	4 (10,5)	0	0,915
II	39 (51,3)	2 (50)	
III	29 (38,2)	2 (50)	
Курение, n (%)	44 (58)	2 (50)	0,756
ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, n (%)	39 (51,3)	2 (50)	0,692
ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, n (%)	10 (13,2)	0	
ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, n (%)	27 (35,5)	2 (50)	
Нарушения ритма сердца, n (%)	35 (46,1)	2 (50)	0,878
Фибрилляция предсердий, n (%)	18 (23,7)	1 (25)	0,952
Хроническая болезнь почек II–III стадии, n (%)	25 (32,9)	1 (25)	0,743
Возраст, годы (Me [Q1; Q3])	63 [58; 68]	65,5 [60; 71]	0,341
Фракция выброса левого желудочка, % (Me [Q1; Q3])	50 [35; 63]	49 [21; 71]	0,773
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² (Me [Q1; Q3])	70 [59; 80]	73,5 [61; 74]	0,932
NT-proBNP, пг/мл (Me [Q1; Q3])	170 [135; 469]	177 [140; 983]	0,715

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

го вращения «Varimax». Переменные со значением абсолютной величины нагрузки фактора меньше 0,1 исключали при формировании итоговой таблицы. Анализировали матрицу факторных нагрузок после вращения, а также количественные значения факторов. Прогностическая значимость полученных факторов определялась с помощью критерия Манна–Уитни. Значения полученных факторов проверяли на наличие ассоциации с развитием КТ с помощью логистического регрессионного анализа с учетом до-

полнительных параметров, способных влиять на прогноз у пациентов. Качество регрессионной модели оценивали с помощью ROC-анализа, рассчитывали площадь под кривой (AUC), $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты

Основная клинико-anamnestическая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1. Исследуемая группа представлена преимущественно мужчинами пожилого возраста с отягощенным коморбидным фоном. Более 60% пациентов перенесли ранее ИМ, 25% больных страдали сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Каждому пятому пациенту ранее было проведено стентирование КА. Выраженность ХСН в большинстве случаев соответствовала II–III ФК, среднее расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой, – 340 [280; 380] м. Более 50% пациентов курили, у 25% больных выявлялся мультифокальный атеросклероз. У большинства больных на момент госпитализации были достигнуты целевые уровни артериального давления. Хроническая болезнь почек II–III стадии диагностирована у 91% пациентов (табл. 1).

Группы пациентов с благоприятным течением заболевания и развитием летального исхода или неблагоприятных ССО не различались между собой по основным клинико-anamnestическим параметрам (табл. 2, 3).

Средние значения основных лабораторных показателей, отражающих активацию процессов воспаления в организме, которые были исследованы у пациентов, представлены в табл. 4.

Проведен анализ корреляций изучаемых показателей. Корреляционная матрица, трансформированная в «тепловую карту», представлена на рис. 1. Коэффициенты корреляции более 0,2 или менее –0,2 были статистически значимыми. Согласно полученным данным, практически все исследуемые биомаркеры продемонстрировали наличие корреляций друг с другом слабой или умеренной силы, что подтверждает их участие в едином патогенетическом процессе у пациентов с ХСН и ИБС. Кроме того, уровень NT-proBNP также имел корреляции с маркерами воспаления, в частности, положительные связи умеренной силы – с GDF-15, и слабой силы – с СРБ.

Следующим этапом статистической обработки результатов явился факторный анализ. Учитывая, что распределение значений FGF-23 не подчинялось нормальному закону, данный маркер не включали в дальнейшие этапы расчетов. Таким образом, для факторного анализа использовали следующие маркеры: GDF-15, NGAL, TGF-beta-1, висфатин, количество лейкоцитов, отношение НФ/ЛФ, остеопротегерин, скорость оседания эритроцитов, СРБ и фибриноген. После анализа диаграммы «каменистой осыпи» установлено, что оптимальное чис-

Таблица 3. Клинико-anamnestическая характеристика и отдельные лабораторно-инструментальные данные пациентов в зависимости от развития вторичной комбинированной конечной точки за период проспективного наблюдения

Показатель	ККТ– (n=58)	ККТ + (n=22)	P
Пол мужской, n (%)	51 (87,9)	20 (90,9)	0,707
Пол женский, n (%)	7 (12,1)	2 (9,1)	
Перенесенный ИМ, n (%)	33 (56,9)	17 (77,3)	0,093
СД 2-го типа, n (%)	13 (22,4)	7 (31,8)	0,386
Ожирение, n (%)	23 (39,7)	7 (31,8)	0,518
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (3,4)	1 (4,5)	0,818
Стентирование коронарных артерий в анамнезе, n (%)	10 (17,2)	5 (22,7)	0,575
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	5 (8,6)	1 (4,5)	0,537
Атеросклероз сонных артерий ($\geq 40\%$), n (%)	16 (27,6)	4 (18,2)	0,386
Функциональный класс ХСН по NYHA, n (%)			
I	6 (10,3)	2 (9,1)	0,933
II	30 (51,7)	11 (50)	
III	22 (37,9)	9 (40,9)	
Курение, n (%)	34 (65,4)	12 (54,5)	0,742
ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, n (%)	32 (55,2)	9 (40,9)	0,293
ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, n (%)	8 (13,8)	2 (9,1)	
ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, n (%)	18 (31)	11 (50)	
Нарушения ритма сердца, n (%)	31 (53,4)	6 (27,3)	0,046
Фибрилляция предсердий, n (%)	16 (27,6)	3 (13,6)	0,191
Хроническая болезнь почек II–III стадии, n (%)	16 (27,6)	10 (45,5)	0,128
Возраст, годы (Me [Q1; Q3])	54 [43; 61,7]	54 [46; 59]	0,294
Фракция выброса левого желудочка, % (Me [Q1; Q3])	54,5 [37; 64]	41 [27; 63]	0,161
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин / 1,73 м ² (Me [Q1; Q3])	72,5 [59; 80]	68 [55,7; 77]	0,374
NT-proBNP, пг/мл (Me [Q1; Q3])	157,5 [133; 397]	225 [114; 625]	0,372

ККТ – комбинированная конечная точка; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

ло факторов составило 2. При исключении маркеров с недостаточной силой влияния на фактор и ортогонального вращения «Varimax» получены итоговые результаты, представленные в табл. 5.

Таким образом, с помощью факторного анализа нам удалось получить 2 новых фактора. Первый фактор включал показатели NGAL, соотношение НФ/ЛФ и значение общего фибриногена. Второй фактор включал уро-

Таблица 4. Значения основных лабораторных показателей

Показатель	Значение M±SD
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, M±SD	7,42±2,3
СОЭ, мм/ч, M±SD	11,4±3,8
Фибриноген, г/л, M±SD	3,5±0,58
Лимфоциты, 10 ⁹ /л, M±SD	2,7±0,83
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л, M±SD	3,5±1,1
НФ/ЛФ, M±SD	1,37±0,43
NGAL, нг/мл, M±SD	44,9±14,6
GDF-15, пг/мл, M±SD	2623,7±843,5
TGF-beta-1, пг/мл, M±SD	57638,9±19165
Висфатин, нг/мл, M±SD	11,8±3,5
Остеопротегерин, пмоль/л, M±SD	11,1±0,7
С-реактивный белок, мг/л, M±SD	4,7±1,42
FGF-23, пмоль/л (Ме [Q1; Q3])	0,64 [0,31; 0,96]
NT-proBNP, пг/мл (Ме [Q1; Q3])	170,1 [132; 469,4]

НФ – нейтрофилы; ЛФ – лимфоциты; NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; GDF-15 – фактор роста/дифференцировки 15-го типа; TGF-beta-1 – трансформирующий фактор роста бета-1; FGF-23 – фактор роста фибробластов 23-го типа; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; Ме [Q1; Q3] – медиана и интерквартильный размах

вень СРБ. Показатель GDF-15 оказывал значимое влияние на оба фактора, но в большей степени – на первый, в связи с чем был отнесен к данному фактору. Мера выборочной адекватности по критерию Кайзера–Мейера–Олкина составила 0,717, уровень значимости по критерию сферичности Бартлетта составил 0,045, что указывает на приемлемую адекватность выборки и возможность

Таблица 5. Результаты факторного анализа

Показатель	Величина факторной нагрузки	
	Фактор 1	Фактор 2
NGAL	0,730	0,177
GDF-15	–0,653	0,469
НФ/ЛФ	0,592	–0,027
Фибриноген	0,480	0,224
СРБ	0,236	0,862

NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; GDF-15 – фактор роста/дифференцировки 15-го типа; НФ/ЛФ – отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

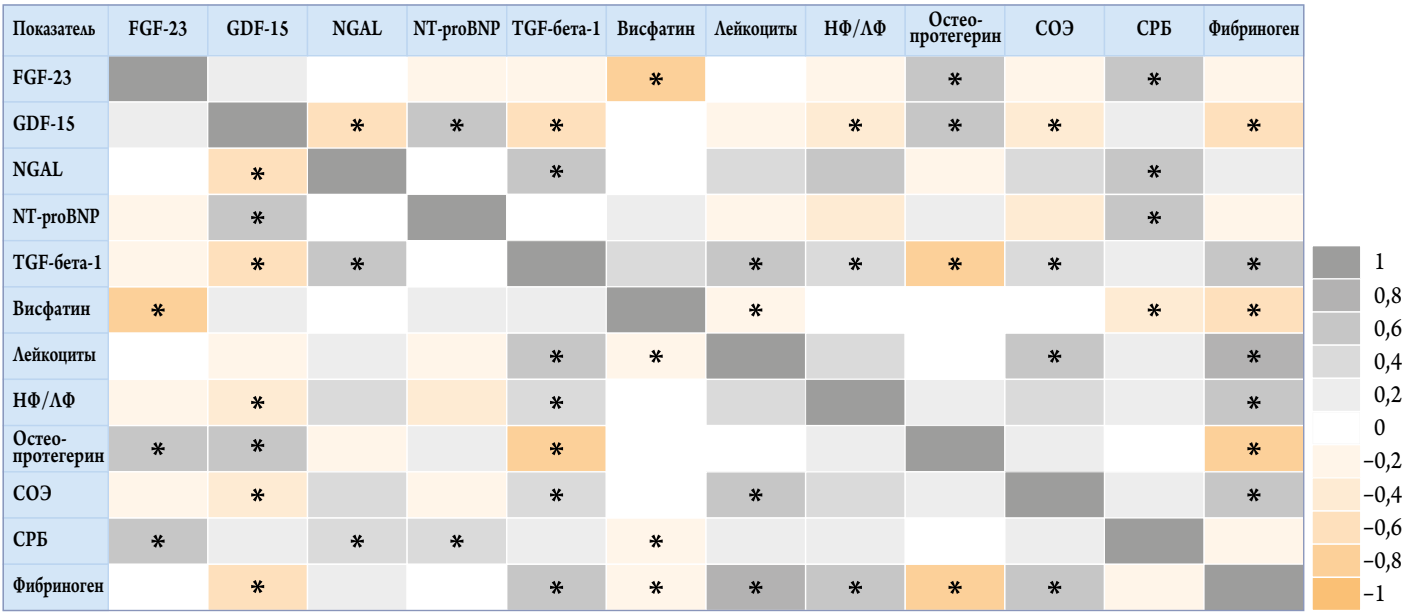
применения факторного анализа к данным параметрам. Кумулятивный процент общей дисперсии для данного факторного решения составил 64,8%, что также является приемлемым результатом.

Основываясь на функциональном значении отдельных маркеров, полученную таблицу мы интерпретировали следующим образом: фактор 1 характеризует процессы субклинического воспаления, а фактор 2, учитывая биологическую роль СРБ, в большей степени отражает клинически выраженное воспаление.

Дальнейший анализ мы проводили с количественными значениями полученных факторов. Значения факторов в исследуемой выборке были нормально распределены и составили (M±SD) – 0,05±0,97 – для фактора 1, и –0,15±0,8 – для фактора 2.

Мы проанализировали наличие связи полученных факторов с развитием первичной и вторичной КТ (табл. 6). Согласно полученным данным, величина пер-

Рисунок 1. «Тепловая карта», отражающая корреляции между анализируемыми биомаркерами



* – p<0,05; FGF-23 – фактор роста фибробластов 23-го типа; GDF-15 – фактор роста/дифференцировки 15-го типа; NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; TGF-beta-1 – трансформирующий фактор роста бета-1; НФ/ЛФ – отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

Таблица 6. Ассоциация результатов факторного анализа с развитием конечных точек

Конечная точка	Развитие КТ	Отсутствие КТ	р
Фактор 1			
Сердечно-сосудистая смерть	-1,07 [-2,42; -0,16]	-0,014 [-0,46; 0,51]	0,011
Комбинированная конечная точка	-0,006 [-0,379; 0,51]	-0,15 [-0,9; 0,22]	0,552
Фактор 2			
Сердечно-сосудистая смерть	0,295 [-0,68; 0,36]	-0,23 [-0,83; 0,51]	0,712
Комбинированная конечная точка	-0,19 [-0,9; 0,55]	-0,68 [-0,82; 0,36]	0,989

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [Q1; Q3]. КТ – конечная точка.

Таблица 7. Результаты сравнения групп с развитием и без развития первичной и вторичной конечных точек (указана статистическая значимость различий концентрации биомаркеров в группах с развитием и без развития первичной и вторичной конечной точки)

р	GDF-15	NGAL	TGF-beta-1	ВФ	ЛЦ	НФ/ЛФ	ОПГ	СОЭ	СРБ	ОФ
Для первичной КТ	0,413	0,133	0,122	0,228	0,822	0,074	0,845	0,822	0,256	0,428
Для вторичной КТ	0,773	0,521	0,559	0,8	0,559	0,559	0,922	0,922	0,391	0,087

GDF-15 – фактор роста/дифференцировки 15-го типа; NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов; TGF-beta-1 – трансформирующий фактор роста бета-1; ВФ – висфатин; ЛЦ – лейкоциты; НФ/ЛФ – отношение нейтрофилов к лимфоцитам; ОПГ – остеопротегерин; ОФ – общий фибриноген; КТ – конечная точка

Таблица 8. Результаты логистического регрессионного анализа

Показатель	В	ОШ	95% ДИ	р
Переменные в уравнении				
Значение фактора 1	-3,314	0,073	0,035–0,810	<0,001
Переменные, не включенные в уравнение				
Возраст				0,816
Инфаркт миокарда в анамнезе				0,488
Сахарный диабет 2-го типа				0,901
Фенотип ХСН				0,747
Функциональный класс ХСН по NYHA				0,940
Наличие нарушений ритма сердца				0,361
Скорость клубочковой фильтрации				0,546

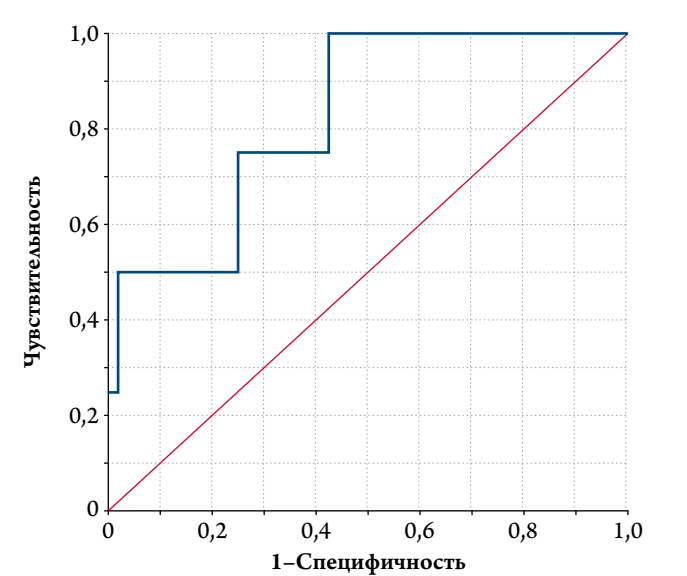
В – коэффициент регрессионного уравнения; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

вого фактора была статистически значимо ассоциирована с развитием сердечно-сосудистой смерти в течение периода наблюдения.

Необходимо отметить, что дополнительно проводилась проверка ассоциации отдельных биомаркеров с развитием первичной и вторичной КТ, при этом статистически значимой связи не получено (табл. 7).

Учитывая полученный результат, с помощью логистического регрессионного анализа оценили наличие независимого влияния полученного фактора 1 на развитие сердечно-сосудистой смерти с учетом дополнительных параметров, таких как возраст пациентов, наличие СД 2-го типа и ИМ в анамнезе, фенотип ХСН (с низкой, умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ), ФК ХСН по классификации NYHA, наличие нарушений ритма сердца и СКФ. Степень поражения коронарного русла, объем кардиохирургического вмешательства и особенности клини-

Рисунок 2. ROC-кривая модели логистической регрессии



ческого течения раннего послеоперационного периода по группам не различались, так как эти факторы учитывались на этапе включения пациентов в исследование.

Таким образом, в модель логистической регрессии были введены перечисленные параметры. Результаты регрессии представлены в табл. 8. Статистическая значимость модели составила $p=0,012$, R^2 Найджелкерка – 0,368 (недостаточный). Коэффициент конкордации (процент правильно классифицированных результатов) – 92,9%.

Таким образом, значение фактора 1, характеризующего субклиническое воспаление у пациентов с ХСН и стенозирующим атеросклерозом КА, явилось независимым предиктором летального исхода по сердечно-сосудистой причине в течение 16 [13; 22] мес после АКШ. Значимость по-

лученной модели была оценена с помощью ROC-анализа. Построена ROC-кривая, площадь под которой (AUC) составила 0,827 (95% ДИ 0,642–0,98; $p=0,031$; рис. 2). Чувствительность модели – 75%, специфичность – 76%.

Обсуждение

Субклиническое воспаление играет важную роль в развитии и прогрессировании как коронарной, так и сердечной недостаточности [5, 9]. В отдельных обсервационных исследованиях демонстрируется прогностическая роль тех или иных маркеров воспаления в когорте больных с ХСН и ИБС, в том числе после перенесенной интервенционной или хирургической реваскуляризации миокарда.

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), рассматривается преимущественно как маркер острого повреждения почек, в том числе при острых ССО. В контексте перенесенного кардиохирургического вмешательства, согласно данным литературы, послеоперационное повышение уровня NGAL ассоциировано с острым повреждением почек и служит неблагоприятным прогностическим фактором [10, 11].

Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF-beta-1) является прототипом семейства факторов роста и дифференцировки [12]. Существуют доказательства активации данного фактора в поврежденных сосудах после хирургической реваскуляризации миокарда, что способствует развитию гиперплазии интимы трансплантированных сосудов [13]. Одним из членов семейства белков TGF-бета является GDF-15 – фактор роста/дифференцировки 15-го типа. Повышенная концентрация GDF-15 в сыворотке крови может указывать на продолжающееся повреждение клеток или защитную реакцию на клеточный стресс. Ряд исследований демонстрируют значимую роль GDF-15 у больных ХСН с сохраненной ФВ в прогнозировании развития летального исхода [14, 15].

Висфатин/NAMPT (никотинамидфосфорибозилтрансфераза) представляет собой адипоцитокин, связанный с метаболическими нарушениями, дисфункцией эндотелия и системным воспалением [16]. По данным некоторых исследований, уровень висфатина ассоциирован с тяжестью коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС [17]. Остеопротегерин, являясь регулятором ремоделирования костной ткани, дополнительно оказывает негативное влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза. Считается, что остеопротегерин способствует развитию воспаления внутри сосудистой стенки и усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов. Его вклад в развитие ССО у больных ИБС активно изучается в настоящее время [18].

Одним из наиболее изученных маркеров воспаления является СРБ, индуцирующий активацию системы комплемента в ответ на инфекционный патоген или собственные клетки, подвергшиеся некрозу и апоптозу; кро-

ме того, он участвует в процессах аутоиммунного воспаления в организме [19, 20].

Отношение НФ/ЛФ активно изучается в настоящее время как широкодоступный маркер субклинического воспаления и предиктор развития ССО. Согласно данным литературы, высокие значения НФ/ЛФ ассоциированы с развитием декомпенсации ХСН и долгосрочной смертностью [8].

Фибриноген, с одной стороны, являясь белком острой фазы, отражает степень активации процесса воспаления в организме; с другой стороны, его повышенный уровень может способствовать прогрессированию атеросклероза. Негативное влияние фибриногена на развитие и прогрессирование ССЗ продемонстрировано еще при анализе результатов Фрамингемского исследования и в последующем неоднократно подтверждалось в научных исследованиях [21].

Таким образом, каждый из изученных маркеров служит предиктором ССО в различных когортах кардиологических больных, характеризуя отдельные звенья процесса воспаления в организме. Вместе с тем изучение нескольких параметров одновременно представляет собой значительные трудности и невозможно без применения современных методов обработки информации.

Нами представлен факторный анализ 10 биомаркеров воспаления у больных, которым планировалось проведение АКШ. Один из полученных в результате анализа факторов оказался статистически значимо ассоциирован с развитием летального исхода при проспективном наблюдении. Причем указанная ассоциация сохраняла свою значимость даже после корректировки на возраст, СКФ, тяжесть сердечной и коронарной недостаточности и наличие СД. Таким образом, продемонстрировано, что посредством факторного анализа могут быть выделены родственные подгруппы факторов, которые в совокупности оказывают значимое влияние на отдаленный прогноз у пациентов с ХСН и ИБС, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда. Кроме того, так как анализ маркеров в крови осуществлялся до кардиохирургического вмешательства, результаты факторного анализа в перспективе могут быть внедрены в реальную клиническую практику для выделения группы пациентов с высоким риском сердечно-сосудистой смерти в отдаленном послеоперационном периоде, что подчеркивает значение полученных результатов.

Безусловно, представленное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, небольшая численность когорты и вследствие этого малое число ССО. Во-вторых, качество как факторной, так и регрессионной модели, формально являясь приемлемым, может быть улучшено при добавлении дополнительных параметров, увеличении объема выборки и срока наблюдения за пациентами. Указанные ограничения могут быть преодолены при проведении дальнейших исследований в этой области.

Заключение

Ряд маркеров воспаления, включающий липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, фактор роста/дифференцировки 15-го типа, отношение нейтрофилов к лимфоцитам и уровень фибриногена в крови, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий могут быть объединены в один фактор, отражающий процессы субклинического воспаления. Значение фактора может быть использовано для прогнозирования

сердечно-сосудистой смерти в отдаленном периоде после хирургической реваскуляризации миокарда.

Финансирование

Исследование проведено в рамках госзадания, тема ФНИ № 122020300045–5.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.03.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н., Галавич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Kuzmichkina M.A., Ryabov V.V., Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. Characteristics and treatment of patients with heart failure admitted to a cardiology department in 2002 and 2016. Kardiologiya. 2018;58(12S):18–26. [Russian: Гарганеева А.А., Кузелева Е.А., Кузьмичкина М.А., Рябов В.В., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах. Кардиология. 2018;58(12S):18–26]. DOI: 10.18087/cardio.2605
3. Ageev F.T., Skvortsov A.A., Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N. Heart failure on the background of coronary heart disease: some issues of epidemiology, pathogenesis and treatment. Russian Medical Journal. 2000;8(15):622–6. [Russian: Агеев Ф.Т., Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения. РМЖ. 2000;8(15):622–6]
4. Shirazi LF, Bisset J, Romeo F, Mehta JL. Role of Inflammation in Heart Failure. Current Atherosclerosis Reports. 2017;19(6):27. DOI: 10.1007/s11883-017-0660-3
5. Kuzheleva E.A., Fedyunina V.A., Garganeeva A.A. Patterns of immunological reactions in the pathogenesis of chronic heart failure: review. Kardiologiya. 2021;61(12):94–104. [Russian: Кузелева Е.А., Федюнина В.А., Гарганеева А.А. Паттерны иммунологических реакций в патогенезе хронической сердечной недостаточности: обзор литературы. Кардиология. 2021;61(12):94–104]. DOI: 10.18087/cardio.2021.12.n1598
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
7. Vasyuk Yu.A., Kopeleva M.V., Korneeva O.N., Krikunov P.V., Ryabov V.V., Surkova E.A. et al. Recommendations for quantifying the structure and function of heart chambers. Russian Journal of Cardiology. 2012;17(4s4):1–28. [Russian: Васюк Ю.А., Копелева М.В., Корнеева О.Н., Крикунов П.В., Рябов В.В., Суркова Е.А. и др. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Российский кардиологический журнал. 2012;17(4s4):1–28]
8. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2016;14(5):573–7. DOI: 10.1586/14779072.2016.1154788
9. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Butler J. From Risk Factors to Structural Heart Disease: The Role of Inflammation. Heart Failure Clinics. 2012;8(1):113–23. DOI: 10.1016/j.hfc.2011.08.002
10. Perry TE, Muehlschlegel JD, Liu K-Y, Fox AA, Collard CD, Sheridan SK et al. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Acute Postoperative Kidney Injury in Adult Cardiac Surgical Patients. Anesthesia & Analgesia. 2010;110(6):1541–7. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181da938e
11. Ghonemy T, Amro G. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and plasma cystatin C (CysC) as biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. 2014;25(3):582–8. DOI: 10.4103/1319-2442.132194
12. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2016;8(5):a021873. DOI: 10.1101/cshperspect.a021873
13. Ungogo MA. Targeting Smad-Mediated TGF β Pathway in Coronary Artery Bypass Graft. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2021;26(2):119–30. DOI: 10.1177/1074248420951037
14. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Dünge H-D, Lüers C et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. European Journal of Heart Failure. 2010;12(12):1309–16. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq151
15. Mendez Fernandez AB, Ferrero-Gregori A, Garcia-Osuna A, Mirabet-Perez S, Pirla-Buxo MJ, Cinca-Cusculola J et al. Growth differentiation factor 15 as mortality predictor in heart failure patients with non-reduced ejection fraction. ESC Heart Failure. 2020;7(5):2223–9. DOI: 10.1002/ehf2.12621
16. Dakroub A, A. Nasser S, Younis N, Bhagani H, Al-Dhaheri Y, Pintus G et al. Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. Cells. 2020;9(11):2444. DOI: 10.3390/cells9112444
17. Duman H, Özyıldız AG, Bahçeci İ, Duman H, Uslu A, Ergül E. Serum visfatin level is associated with complexity of coronary artery disease in patients with stable angina pectoris. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. 2019;13:1753944719880448. DOI: 10.1177/1753944719880448
18. Dutka M, Bobiński R, Wojakowski W, Francuz T, Pająk C, Zimmer K. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signalling axis in heart failure and other cardiovascular diseases. Heart Failure Reviews. 2022;27(4):1395–411. DOI: 10.1007/s10741-021-10153-2
19. Melnikov IS, Kozlov SG, Saburova OS, Avtaeva YN, Prokofieva LV, Gabbasov ZA. Current Position on the Role of Monomeric C-reactive Protein in Vascular Pathology and Atherothrombosis. Current Pharmaceutical Design. 2020;26(1):37–43. DOI: 10.2174/1381612825666191216144055
20. Zhou R, Xu J, Luan J, Wang W, Tang X, Huang Y et al. Predictive role of C-reactive protein in sudden death: a meta-analysis of prospective studies. Journal of International Medical Research. 2022;50(2):3000605221079547. DOI: 10.1177/03000605221079547
21. Surma S, Banach M. Fibrinogen and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases – Review of the Literature and Clinical Studies. International Journal of Molecular Sciences. 2021;23(1):193. DOI: 10.3390/ijms23010193