Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. Т. 13, №47, сентябрь 2025
ISSN: 2311-1623 (Print)
ISSN: 2311-1631 (Online)
http://www.heart-vdj.com

Прогностическая роль некоторых биомаркеров у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного COVID-19

Коваленко Е. В., Белая О. Л., Маркова Л. И., Евдокимов В. В.

Научно-образовательный институт клинической медицины им. Н. А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Коваленко Елена Викторовна*, канд. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Научно-образовательного института клинической медицины им. Н. А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-9202-3522

Белая Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Научно-образовательного института клинической медицины им. Н. А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5256-3580

Маркова Людмила Ивановна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Научно-образовательного института клинической медицины им. Н. А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3396-9235

Евдокимов Владимир Вячеславович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 Научно-образовательного института клинической медицины им. Н. А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3910-2488

Цель исследования — оценка роли N-концевого пропептида натрийуретического пептида B-типа (NT-proBNP), цистатина C, галектина-3 в прогнозировании неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и хронической болезнью почек (ХБП), перенесших COVID-19.

Материалы и методы. В исследование было включено 135 пациентов с ХСНсФВ с сердечно-сосудистой патологией, СД 2 типа и ХБП, которые более 3-х месяцев назад перенесли COVID-19. Включенным в исследование проводилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование с определением уровней NT-proBNP, цистатина C, галектина-3, показателей эхокардиографии. Развитие случаев декомпенсации сердечной недостаточности (СН) и сердечно-сосудистой смерти (ССС) оценивали в течение 18 месяцев.

Результаты. С помощью многофакторного логистического регрессионного анализа была построена базовая модель для прогнозирования вероятности декомпенсации СН и ССС у больных, перенесших COVID-19, больных с ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП, включающей такие факторы риска как количество баллов по шкале оценки клинического состояния, ударный объем, индекс массы миокарда ЛЖ, E/e`, NT-proBNP. Полученная модель имела высокий прогностический потенциал (AUC=0,856; 95% ДИ: 0,717–0,994; p<0,001, чувствительность —

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел./Tel.: +7 (915) 262-89-82. E-mail: elkovalenko76@mail.ru

85,6 %, специфичность — 79,2 %). Добавление к базовой модели цистатина С и галектина-3 сопровождалось улучшением прогностических свойств новых моделей с увеличением площади под ROC-кривой (AUC=0,867; 95 % ДИ: 0,808–0,923, p<0,001, чувствительность — 86,3 %, специфичность — 75 % и AUC=0,866; 95 % ДИ: 0,809–0,923, p<0,001, чувствительность — 84,9 %, специфичность — 83,3 % соответственно). Модель с наилучшими предсказательными качествами была получена путем включения в базовую модель концентраций всех изучаемых биомаркеров (AUC=0,879; 95 % ДИ: 0,845–0,913, p<0,001, чувствительность — 87,5 %, специфичность — 88,8 %).

Заключение. Применение NT-proBNP, цистатина С и галектина-3 в составе многофакторной модели позволяет более эффективно прогнозировать развитие декомпенсации СН и ССС у перенесших COVID-19 больных с ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP, галектин-3, цистатин С, COVID-19, прогноз.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 24.06.2025
Принята: 04.08.2025

Для цитирования: Коваленко Е. В., Белая О. Л., Маркова Л. И., Евдокимов В. В. Прогностическая роль некоторых биомаркеров у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного COVID-19. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2025. 13(47):21-32. DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-21-32

Prognostic value of selected biomarkers in comorbid patients with chronic heart failure after COVID-19

Kovalenko E. V., Belaya O. L., Markova L. I., Evdokimov V. V.

N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

AUTHORS

Elena V. Kovalenko*, MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Therapy № 2, Federal Scientific State Budgetary Institution "N.A. Semashko National Research Institute of Public Health", Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-9202-3522

Olga L. Belaya, MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Therapy № 2, Federal Scientific State Budgetary Institution "N.A. Semashko National Research Institute of Public Health", Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5256-3580

Lyudmila I. Markova, MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Therapy № 2, Federal Scientific State Budgetary Institution "N.A. Semashko National Research Institute of Public Health", Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-3396-9235

Vladimir V. Evdokimov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy № 2, Federal Scientific State Budgetary Institution "N.A. Semashko National Research Institute of Public Health", Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3910-2488

The aim of the study was to evaluate the role of such biomarkers as N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), cystatin C, and galectin-3 for prediction of poor outcomes of chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) of the left ventricle (LV) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic kidney disease (CKD) with a history of COVID-19.

Methods. This study included 135 patients with HfpEF and cardiovascular disorders, T2DM, CKD, and a history of COVID-19 from more than 3 months prior to enrollment. Patients were assessed clinically, instrumentally and using laboratory methods, including NT-proBNP, cystatin C, and galectin-3 assays and echocardiography. The occurrence of heart failure (HF) decompensation and cardiovascular death (CVD) was recorded over 18 months.

Results. A multivariate regression analysis was used to build a basic model for estimation of probability of HF decompensation and CVD in patients with a history of COVID-19, HFpEF, T2DM, and CKD and included risk factors, such as rating scale of clinical state (ShOKS), stroke volume, left ventricular mass index, E/e' ratio, and NT-proBNP, which showed a high prognostic potential (AUC=0.856; 95 % CI: 0.717–0.994; p<0.001, sensitivity 85.6 %, specificity 79.2 %). Adding cystatin C and galectin-3 improved prognostic properties of the resulting models (AUC=0.867; 95 % CI: 0.808–0.923, p<0.001, sensitivity 86.3 %, specificity 75 % and AUC=0.866; 95 % CI:

0.809–0.923, p<0.001, sensitivity 84.9 %, specificity 83.3 %, respectively). The best model was developed using levels of assessed biomarkers (AUC=0.879; 95 % CI: 0.845–0.913, p<0.001, sensitivity 87.5 %, specificity 88.8 %).
Conclusion. Including NT-proBNP, cystatin C, and galectin-3 into a multifactorial model can improve the prediction of HF worsening and CVD in patients with a history of COVID-19, HFpEF, T2DM, and CKD.
Keywords: chronic heart failure, NT-proBNP, galectin-3, cystatin C, COVID-19, prognosis.

Conflict of interest: none declared.

Accepted: 24.06.2025
Recieved: 04.08.2025

For citation: Kovalenko E. V., Belaya O. L., Markova L. I., Evdokimov V. V. Prognostic value of selected biomarkers in comorbid patients with chronic heart failure after COVID-19. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2025. 13(47):21-32. DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-21-32

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия
АКМ — отношение альбумина к креатинину в моче
ДИ — доверительный интервал
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ — индекс массы тела
ККТ — комбинированная конечная точка
ЛЖ — левый желудочек
Me — медиана
ОР — относительный риск
ОШ — отношение шансов
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД — сахарный диабет
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СН — сердечная недостаточность
ТШХ — тест шестиминутной ходьбы
ССС — сердечно-сосудистая смерть
УО — ударный объем
ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ФК — функциональный класс
ФП — фибрилляция предсердий
ФР — факторы риска
ХБП — хроническая болезнь почек
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
ШОКС — шкала оценки клинического состояния
ЭхоКГ — эхокардиография
AUC — площадь под ROC-кривой
BNP — натрийуретический пептид B-типа
CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula
COVID-19 — коронавирусная инфекция
E/e` — отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к средней скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана
HbA1c — гликированный гемоглобин
NO — оксид азота
NOS-NO — синтаза
NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического пептида B-типа
NYHA — New York Heart Association

Введение

Значительная доля пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) имеет сохраненную фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Зачастую это пациенты старшей возрастной группы с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), ожирением, ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической болезнью почек (ХБП) [1]. При этом сопутствующие заболевания оказывают отягощающее влияние друг на друга независимо от последовательности их появления [2].

Длительное воздействие общеизвестных факторов риска (ФР) у коморбидных пациентов приводит к развитию системного воспаления, атеросклероза, ишемии. На фоне метаболических и гемодинамических расстройств, связанных с инсулинорезистентностью, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышением концентрации конечных продуктов гликирования,

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-21-32

адипокинов происходит окислительное повреждение кардиомиоцитов, структур клубочкового фильтра, эпителиоцитов канальцев, мезангиальных клеток, а также высвобождение активного трансформирующего фактора роста β, стимуляция процессов коллагенообразования и фиброза. Структурные изменения в сердце и почках заканчиваются формированием патологического ремоделирования и нарушением их функции. В свою очередь, кардиоренальная дисфункция приводит к компенсаторной активации РААС и запуску порочного круга [3]. Таким образом, воспаление и фиброз составляют основу патогенеза развития и прогрессирования кардиоренальных нарушений у больных ХСН с СД 2 типа и ХБП. Поэтому оценка прогностической роли маркеров, отражающих данные процессы, относится к востребованным и перспективным направлениям в медицине.

Одним из изученных маркеров при сердечно-сосудистой и почечной патологии является цистатин С — представитель семейства ингибиторов цистеиновой протеиназы. Установлено, что уровень цистатина С в сыворотке крови более точно отражает скорость клубочковой фильтрации (СКФ), чем уровень сывороточного креатинина. Помимо нарушения функции почек, высокая концентрация цистатина С может быть связана с воспалительными и атерогенными процессами [4]. Исследование уровней маркера проводилось в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19). Проведенный метаанализ выявил связь между высокими концентрациями маркера в сыворотке крови, тяжестью течения COVID-19 и смертностью среди госпитализированных пациентов [5]. Однако его значение у больных после перенесенной COVID-19 еще предстоит установить.

В последние годы оценивается возможность использования галектина-3 у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в том числе с ХСН. Противоречивые результаты исследований пока не позволяют рекомендовать его в качестве надежного показателя при сердечной недостаточности (СН), но применение галектина-3 в комбинации с другими эталонными биомаркерами СН (натрийуретический пептид В-типа (BNP)/N-концевой пропептид BNP/NT-proBNP) может повысить оценку прогноза неблагоприятных событий [6]. Подтверждается значение галектина-3 в патогенезе ремоделирования сердечно-сосудистой системы, воспалительных, аутоиммунных, онкологических процессах [7]. Кроме этого, повышение количества галектин-3-положительных макрофагов в клубочках почек при СД 2 типа связано с выраженностью альбуминурии, прогрессированием почечной дисфункции и неблагоприятным прогнозом [8]. На сегодняшний день галектин-3 рассматривается как один из маркеров воспаления и фиброза [9].

Большинство исследований с применением полимаркерной оценки прогнозирования проведено до пандемии COVID-19, отдаленные последствия которой еще предстоит изучить. Установлено, что пациенты с ИБС, АГ, СД 2 типа, ХБП, ХСН относятся к категории неблагоприятного течения COVID-19 и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [10, 11]. Несмотря на внушительную доказательную базу клинического применения различных биомаркеров, вопрос выбора оптимального показателя для долгосрочного прогнозирования декомпенсации ХСН у больных с кардиоренальной дисфункцией после перенесенной COVID-19 остается открытым [12].

Цель исследования — оценка роли NT-proBNP, цистатина С, галектина-3 в прогнозировании неблагоприятного течения ХСНсФВ у больных с СД 2 типа и ХБП, перенесших COVID-19.

Материал и методы

В исследование было включено 135 стабильных пациентов с ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП, которые имели подтвержденный COVID-19 сроком более 3 месяцев до госпитализации. Все пациенты подписали информированное согласие. Медиана (Me) возраста участников составила 70 [62; 74] лет. В исследовании участвовали больные с клиническими проявлениями ХСН I–III функционального класса (ФК) по NYHA. В анамнезе у всех пациентов была установлена АГ 1–2 степени, а 85 (76,58 %) участников страдали ИБС. Критериями исключения были: острый инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 6 месяцев до включения в исследование, IV ФК ХСН, гемодинамически значимые пороки сердца, АГ 3 степени, выраженные нарушения функции почек с расчетной СКФ (рСКФ) < 25 мл/мин/1,73 м^2 по Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (CKD-EPI) 2012, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) > 12 %. Период наблюдения составил 18 месяцев. Оценивались ФК ХСН по NYHA, шкала клинического состояния (ШОКС), индекс коморбидности Каплана-Файнштейна, тест шестиминутной ходьбы, данные эхокардиографии (ЭхоКГ), уровень HbA1c, рСКФ по формуле CKD-EPI 2012 и соотношение альбумина к креатинину в моче (АКМ), уровни NT-proBNP, галектина-3, цистатина С. Проводилась трансторакальная ЭхоКГ с использованием тканевой миокардиальной

допплерографии. ФВ ЛЖ измерялась по методу дисков (метод Симпсона). Диастолическая функция левого желудочка (ЛЖ) оценивалась по показателям трансмитрального кровотока в импульсно-волновом режиме и в режиме тканевого допплера. Уровни биомаркеров количественно определялись методом иммуноферментного анализа с использованием наборов: «Biomedica NT-proBNP» (Австрия), «human Galectin-3 ELISA», Bender MedSystems (Австрия), цистатина С — «Human Cystatin C ELISA», BioVendor (Чехия).

Проведение исследования одобрено Межвузовским Комитетом по этике 20.01.2022 г. (протокол № 01–22).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью языков программирования Python (версия 3.10, библиотеки scipy, statmodels, pandas, math) и программы MedCalc. Основные групповые показатели описывались с помощью долей для категориальных признаков и медиан (Me) с указанием интерквартильного размаха (Q25; Q75) для непрерывных переменных с учетом типа распределения. Нормальность распределения проверяли с помощью метода Колмогорова-Смирнова. Различия между пропорциями признака в разных группах оценивались с помощью пропорционального Z-теста, между медианами — с помощью теста Краскела-Уоллиса. Для оценки тесноты связи между непрерывными признаками использовалась корреляция Спирмена, между категориальными признаками — точный тест Фишера. Связь между дихотомическими и непрерывными признаками исследовалась с помощью точечно-бисериальной корреляции. Риск оценивали путем расчета отношения шансов и относительного риска. Различия показателей между группами считали статистически значимыми при $p<0,05$. Отрезные значения концентраций изучаемых маркеров, их чувствительность и специфичность получены при проведении ROC-анализа. Модель прогнозирования неблагоприятных событий комбинированной конечной точки (ККТ), включающей случаи сердечно-сосудистой смерти (ССС), декомпенсации СН, создали путем многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии. Чувствительность и специфичность прогностической модели определили в ROC-анализе.

Результаты исследования

Согласно анамнезу, Me продолжительности ХСН, АГ, СД 2 типа и ХБП составила 5,0 [3,0; 8,0] лет, 19 [17; 21] лет, 12 [9; 17] лет, 2 [2; 3] лет, соответственно. Среди 85 (76,58 %) пациентов с ИБС 49 (36,3 %) человек имели поражение двух и более коронарных артерий, 34 (30,63 %) человека — перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, 38 (34,23 %) больным проводилось чрескожное коронарное вмешательство, 7 (6,31 %) — аортокоронарное шунтирование. У 42 (31,11 %) пациентов и 10 (7,41 %) пациентов выявлены препролиферативная и пролиферативная стадии диабетической ретинопатии соответственно. Дистальная диабетическая нейропатия установлена у 126 (93,33 %) больных, из которых 54 (40,0 %) пациента имели сенсо-моторный вариант нейропатии. При этом медиана индекса коморбидности Каплана-Файнштейна составила 15 [12; 16] баллов. Большинство включенных в исследование пациентов 87 (66,44 %) соответствовало II ФК ХСН; 46 (34,07 %) пациентов имели III ФК ХСН; 2 (1,48 %) — I ФК ХСН. Основные клинико-функциональные, лабораторные параметры представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-функциональные, лабораторные параметры, Me [Q25; Q75]

Показатель	Значение
ИМТ, кг/м^2	31,51 [29,7; 34,41]
Объем талии, см	105,0 [98,5; 115,0]
ШОКС, средний балл	5,0 [4,0; 7,0]
ТШХ, м	348,0 [285,0; 395,0]
HbA1c,%	7,8 [7,1; 9,1]
Общий холестерин, ммоль/л	4,45 [3,78; 4,99]
Натрий, ммоль/л	140,2 [139,3; 141,6]
Калий, ммоль/л	4,53 [3,91; 5,04]
Мочевина, ммоль/л	7,17 [6,1; 9,45]
Креатинин, мкмоль/л	105,0 [92,0; 123,9]
рСКФ по креатинину, мл/мин/1,73 м^2	51,89 [39,67; 69,39]
Цистатин С, мг/л	1,54 [1,26; 2,08]
рСКФ по цистатину, мл/мин/1,73 м^2	39,0 [27,49; 53,03]
АКМ, мг/г	150,0 [66,0; 297,0]
NT-proBNP, пг/мл	679,0 [452,0; 911,0]
Галектин-3, нг/мл	11,52 [9,4; 14,58]

У всех пациентов концентрации NT-proBNP, галектина-3, цистатина С были повышены. Проведен анализ уровня изучаемых биомаркеров в различных диапазонах рСКФ по креатинину, соответствующих стадиям ХБП от 1 до 4 (рис. 1–3).

В отличие от NT-proBNP, концентрация которого достоверно не различалась в выделенных подгруппах ($p=0,123$), уровни галектина-3 и цистатина С увеличивались соответственно нарастанию степени почечной дисфункции ($p<0,001$).

Корреляционный анализ выявил прямые связи умеренной силы между уровнем цистатина

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-21-32

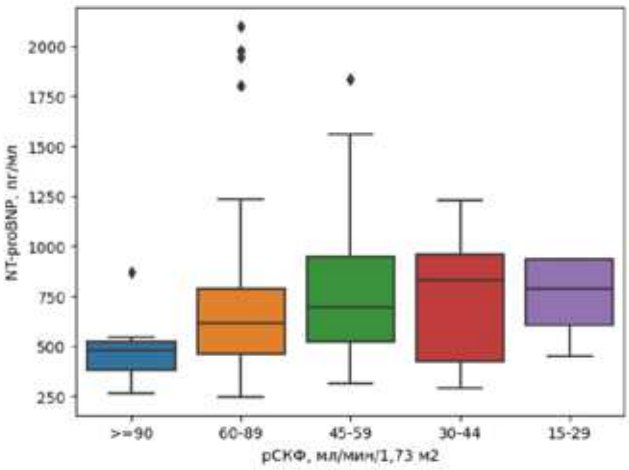

Рис. 1. Показатели NT-proBNP в зависимости от рСКФ, p=0,123

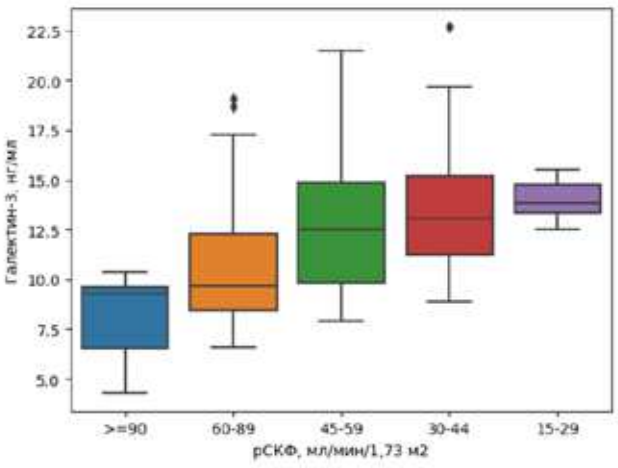

Рис. 2. Показатели галектина-3 в зависимости от рСКФ, p<0,001

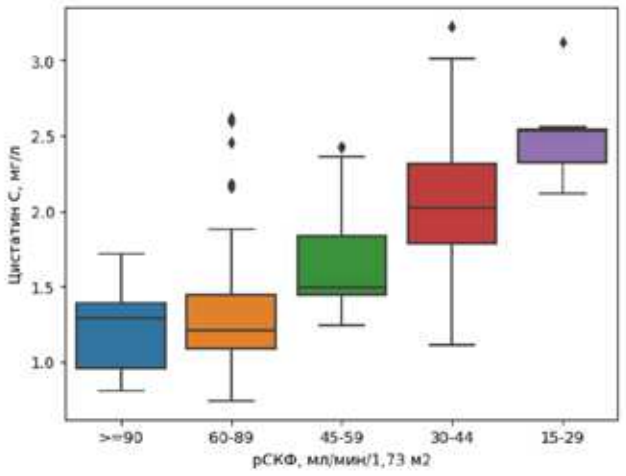

Рис. 3. Показатели цистатина С в зависимости от рСКФ, p<0,001

С и длительностью ХСН (r=0,325, p=0,0001), индексом коморбидности Каплана-Файнштейна (r=0,449, p<0,0001), индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (r=0,442, p<0,0001), концентрацией NT-proBNP (r=0,498, p<0,0001); высокой силы с уровнями креатинина (r=0,717, p<0,0001) и галектина-3 (r=0,777, p<0,0001); обратную связь с расстоянием в ТШХ (r=–0,456, p<0,0001) и ФВ ЛЖ (r=–0,43, p<0,0001). Концентрация галектина-3 коррелировала с продолжительностью СД 2 типа (r=0,371, p<0,0001), ХСН (r=0,323, p=0,00013), индексом коморбидности Каплана-Файнштейна (r=0,429, p<0,0001), расстоянием в ТШХ (r=–0,417, p<0,0001), уровнем АКМ (r=0,345, p<0,0001), уровнем креатинина (r=0,603, p<0,0001), рСКФ (r=–0,49, p<0,0001), ФВ ЛЖ (r=–0,363, p<0,0001), ИММЛЖ (r=0,361, p<0,0001), отношением пиковой скорости раннего диастолического наполнения к средней скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (E/e`) (r=0,519, p<0,0001), уровнем NT-proBNP (r=0,533, p<0,0001). Как видно из анализа между маркерами, отражающими различные процессы сложного патогенеза ХСН у коморбидных пациентов, и показателями функционального статуса, степенью поражения органов-мишеней, длительностью воздействия ФР существуют тесные взаимосвязи.

С помощью бисериально-точечной корреляции установлена достоверная зависимость между степенью тяжести перенесенного COVID-19 и уровнями изучаемых маркеров: NT-proBNP (r=0,238, p=0,005), галектином-3 (r=0,371, p<0,0001), цистатином С (r=0,279, p=0,001). Более тесная связь степени тяжести течения COVID-19 в анамнезе с концентрацией галектина-3 может быть обусловлена исходно более тяжелым статусом пациента или последствиями перенесенного инфекционного процесса.

Во время наблюдения было зарегистрировано событие ККТ у 54 (40 %) пациентов: 3 (2,2 %) пациента умерли по сердечно-сосудистой причине; у 23 (17,03 %) пациентов была госпитализация, связанная с декомпенсацией ХСН; 28 (20,74 %) пациентам была проведена амбулаторная коррекция медикаментозной терапии в связи с ухудшением симптомов СН. Оценка случаев ККТ показала, что неблагоприятный исход чаще развивался у пациентов с исходно более тяжелым функциональным статусом и большим индексом коморбидности Каплана-Файнштейна (16,0 баллов [15,0; 18,0] по сравнению 14,0 баллами [11,0; 15,0] у больных без ККТ, p<0,001), (табл. 2). Кроме этого, у данных больных наблюдались более выраженные кардиоренальные нарушения, и у 41 (75,93 %) пациента была госпитализация по поводу ХСН за предыдущие 12 месяцев против 28 (34,57 %) пациентов из подгруппы без ККТ (p<0,001).

Таблица 2

Характеристика пациентов в зависимости от достижения комбинированной конечной точки исследования

Показатель	Не достигшие ККТ, n=81	Достигшие ККТ, n=54	P
Возраст, лет	70 (61; 73)	71 (65; 75)	0,16
Мужчины, n (%)	33 (40,74)	31 (57,41)	0,04
Продолжительность ХСН, лет	4 (2; 6)	7 (5; 12)	<0,001
Продолжительность СД, лет	10 (9; 17)	14 (11; 19)	0,002
Продолжительность ХБП, лет	2 (1; 3)	3 (2; 4)	<0,001
ИМТ, кг/м^2	31,38 (29,94; 34,09)	31,51 (29,07; 35,02)	0,59
ШОКС, средний балл	5 (4; 6)	7 (6; 8)	<0,001
ТШХ, м	380 (325; 405)	290 (269; 365)	<0,001
Креатинин, мкмоль	98,0 (82,5; 122,0)	108,7 (96,0; 134,0)	0,003
АКМ, мг/г	122,3 (66,0; 263,0)	263,0 (75,0; 526,0)	0,007
NT-proBNP, пг/мл	512 (410; 746)	897 (690; 1112,0)	<0,001
Галектин-3, нг/мл	10,5 (8,74; 12,3)	14,94 (11,4; 17,01)	<0,001
Цистатин С, мг/л	1,4 (1,16; 1,79)	2,02 (1,53; 2,41)	<0,001
Сопутствующие заболевания, n (%) ИБС Инфаркт миокарда в анамнезе ФП Синдром обструктивного апноэ сна	 57 (70,37) 16 (19,75) 21 (25,93) 3 (3,7)	 46 (85,19) 25 (46,3) 29 (53,7) 7 (12,96)	 0,04 0,001 0,001 0,04
ФВ ЛЖ, %	54 (52; 57)	53 (51; 56)	0,03
Индекс объема левого предсердия, мл/м^2	34,67 (34,17; 35,6)	36,96 (35,1; 45,26)	<0,001
ИММЛЖ, г/м^2	139,25 (116,96; 153,45)	151,03 (132,53; 164,19)	0,001
E/e`	14,18 (10,6; 15,6)	16,48 (15,26; 17,79)	<0,001

При оценке прогностической значимости NT-proBNP, цистатина С, галектина-3 маркеры были протестированы в ROC-анализе. Площадь под кривой (AUC) составила 0,787; 0,788; 0,791 соответственно. Уровень маркеров выше установленной точки отсечения, которая для NT-proBNP составила 897 пг/мл (относительный риск (ОР) = 4,523 при 95% доверительном интервале (ДИ) 3,277–5,77; p<0,001), для цистатина С — 1,683 мг/л (ОР=6,428 при 95% ДИ 5,735–7,122; p<0,001), для галектина-3 — 13,08 нг/мл (ОР=3,214 при 95% ДИ 2,103–4,325; p<0,001), выделял пациентов повышенного риска развития ККТ (табл. 3).

С помощью многофакторного логистического регрессионного анализа была построена базовая статистическая модель 1 для прогнозирования вероятности декомпенсации СН и ССС, которая включала количество баллов по ШОКС, ударный объем (УО), ИММЛЖ, E/e`, концентрация NT-proBNP (табл. 4). Полученная модель оказалась хорошего качества и имела высокую прогностическую значимость (AUC=0,856;

Таблица 3

Прогностические характеристики изучаемых маркеров при однофакторном анализе

Показатель	AUC	95%ДИ	Точка отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
NT-proBNP, пг/мл	0,787	0,633–0,942	897,0	82,5	73	<0,001
Цистатин С, мг/л	0,788	0,634–0,945	1,683	83,3	73,6	<0,001
Галектин-3, нг/мл	0,791	0,637–0,949	13,08	84,1	72,7	<0,001

Таблица 4

Факторы риска декомпенсации сердечной недостаточности при многофакторном регрессионном анализе (модели 1, 2)

Показатель	Модель 1 (AUC=0,856; p<0,001)		Модель 2 (AUC=0,867; p<0,001)	
	ОШ (95%ДИ)	p	ОШ (95%ДИ)	p
NT-proBNP	1,01 (1,00–1,02)	0,001	1,01 (1,00–1,02)	<0,001
ШОКС	1,06 (0,77–1,46)	0,335	1,01 (0,72–1,41)	0,933
УО	0,98 (0,94–1,02)	0,929	0,99 (0,95–1,03)	0,73
ИММЛЖ	0,96 (0,94–0,99)	0,045	0,96 (0,93–0,99)	0,01
E/e`	1,14 (0,97–1,34)	0,194	1,09 (0,91–1,29)	0,311
Цистатин С	-	-	2,52 (0,78–8,09)	0,199

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-21-32

95 %ДИ: 0,717–0,994; p<0,001, чувствительность — 85,6 %, специфичность — 79,2 %), (рис. 4).

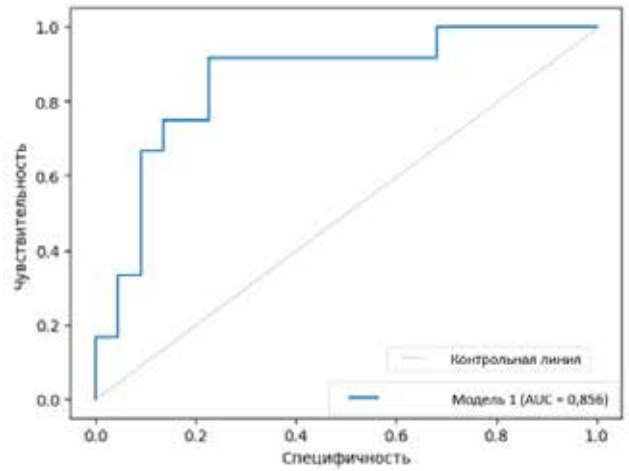

Рис. 4. ROC-кривая для базовой модели 1, включающей NT-proBNP

При оценке прогностической возможности изучаемых биомаркеров мы добавили поочередно к базовой модели концентрацию цистатина С и галектина-3 и проанализировали качество полученных моделей. Включение цистатина С в состав исходной модели привело к улучшению прогностических свойств модели 2 с увеличением площади под ROC-кривой (AUC=0,867; 95 %ДИ: 0,808–0,923, p<0,001, чувствительность — 86,3 %, специфичность — 75 %), (рис. 5, табл. 4).

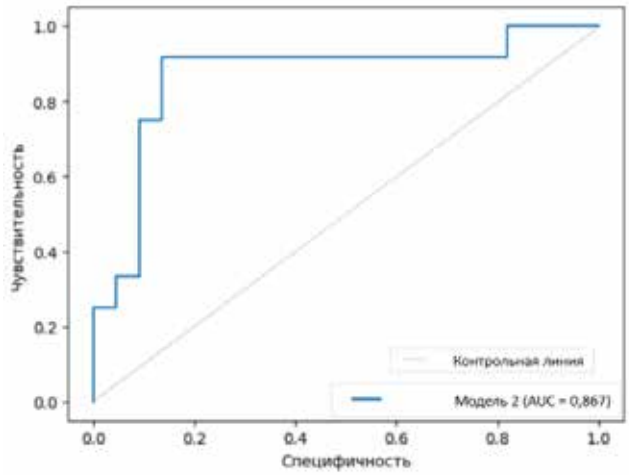

Рис. 5. ROC-кривая для модели 2, включающей NT-proBNP и цистатина С

Модель 3 с использованием концентрации галектина-3 (AUC=0,866; 95 %ДИ: 0,809–0,923, p<0,001, чувствительность — 84,9 %, специфичность — 83,3 %), по сравнению с базовой моделью 1 обладала большей площадью под кривой, но существенно не отличалась по прогностической значимости от модели с включением цистатина С (рис. 6, табл. 5).

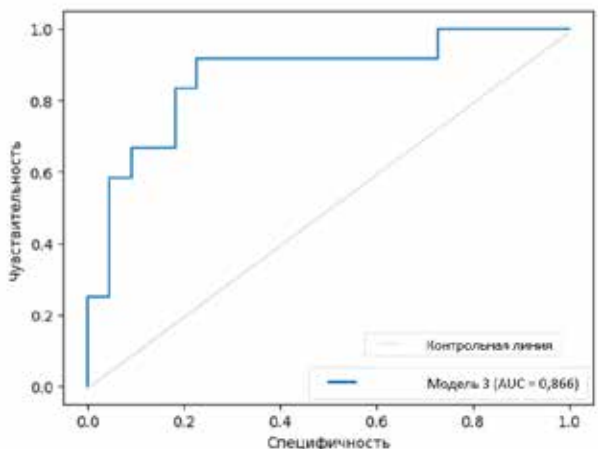

Рис. 6. ROC-кривая для модели 3, включающей NT-proBNP и галектин-3

Применение же всех изучаемых биомаркеров способствовало дальнейшему улучшению предсказательных свойств модели (AUC=0,879; 95 %ДИ: 0,845–0,913, p<0,001, чувствительность — 87,5 %, специфичность — 88,8 %), (рис. 7, табл. 5).

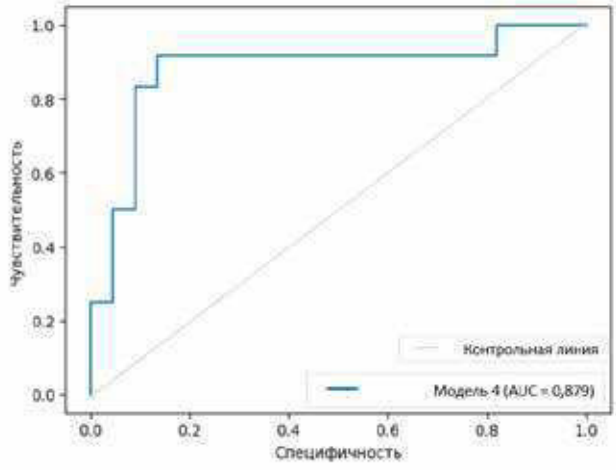

Рис. 7. ROC-кривая для модели 4, включающей NT-proBNP, цистатин С и галектин-3

Таким образом, по сравнению с базовой моделью, включающей концентрацию NT-proBNP, добавление цистатина С и/или галектина-3 повышает прогностические возможности модели в отношении оценки риска развития декомпенсации СН и ССС у пациентов ХСНсФВ с СД и ХБП, переболевших COVID-19.

Обсуждение

Комплексный алгоритм диагностики и оценки эффективности лечения больных с ХСН включает исполь-

Таблица 5

Факторы риска декомпенсации сердечной недостаточности при многофакторном регрессионном анализе (модели 3, 4)

Показатель	Модель 3 (AUC=0,866; p<0,001)		Модель 4 (AUC=0,879; p<0,001)	
	ОШ (95 %ДИ)	p	ОШ (95 %ДИ)	p
NT-proBNP	1,01 (1,00–1,02)	0,01	1,01 (1,0–1,02)	0,004
ШОКС	1,07 (0,77–1,49)	0,647	1,01 (0,7–1,43)	0,966
УО	0,98 (0,94–1,02)	0,516	0,99 (0,95–1,03)	0,74
ИММЛЖ	0,96 (0,93–0,99)	0,016	0,96 (0,94–0,99)	0,021
E/e`	1,08 (0,9–1,3)	0,363	0,99 (0,83–1,18)	0,965
Галектин-3	1,1 (0,92–1,31)	0,26	1,14 (0,92–1,4)	0,21
Цистатин С	-	-	1,47 (0,35–6,13)	0,592

зование биомаркеров и данных ЭхоКГ. Обширная доказательная база определила NT-proBNP как «эталонный» маркер при СН [13]. Установлена высокая прогностическая ценность NT-proBNP и при COVID-19 как во время госпитализации, так и в долгосрочный период. Однако имеется ограниченное количество исследований, которые оценивают долгосрочный прогноз с применением маркеров, отражающих различные стороны патогенеза ХСНсФВ у больных с СД 2 типа и ХБП после перенесенного COVID-19. Поэтому в работе изучалось влияние таких известных маркеров, как цистатин С и галектин-3 на прогноз коморбидных больных с ХСНсФВ.

В процессе исследования выявлены связи различной силы между уровнем цистатина С и показателями гемодинамики, ремоделирования левых отделов сердца. Эти зависимости указывают на тесную взаимозависимость кардиоренальных нарушений у больных ХСНсФВ и ХБП.

В проведенных ранее исследованиях цистатин С зарекомендовал себя идеальным показателем СКФ [4]. В период пандемии COVID-19 уровень цистатина С был связан с развитием острого почечного повреждения [14]. В данном исследовании повышение концентрации цистатина С соответственно уровню снижения рСКФ и степени тяжести перенесенной COVID-19 может быть обусловлено не только почечной дисфункцией, но и выраженностью процессов воспаления, атеросклероза. Ранее была установлена связь между высоким уровнем цистатина С и тяжелым воспалительным статусом при COVID-19 [15]. Повышение концентрации цистатина С у больных с COVID-19 наряду со снижением СКФ может быть обусловлено его участием в высвобождении таких цитокинов, как фактора некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкина-12 и интерлейкина-10, оксида азота (NO) [16]. Цистатин С активирует индуцибельную изоформу NO-синтазы (NOS), которая повышает выработку NO в более высоких концентрациях по сравнению с эндотелиальной NOS и нейрональной NOS при местных и системных воспалительных реакциях. Это приводит к образованию высокореактивных производных с последующим необратимым изменением внутриклеточных структур с апоптозом клеток и является одним из патофизиологических механизмов развития цитокинового шторма и тяжелого течения COVID-19 [17–19].

Изучение прогностической роли цистатина С у пациентов с ХСН было целью многих исследований. Согласно результатам данного исследования, цистатин С в однофакторном анализе не уступал NT-proBNP в способности предсказывать развитие установленной ККТ при длительном наблюдении. Добавление маркера к базовым показателям, включающим NT-proBNP, улучшало качество модели 2 в многофакторном анализе. Полученное отрезное значение цистатина С ⩾ 1,683 мг/л в однофакторной модели позволяло определять среди стабильных пациентов ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП, переболевших COVID-19, лиц высокого риска декомпенсации СН и ССС. В ранее проведенных исследованиях уровни цистатина С более 0,80 — 1,3–1,6 мг/л были связаны с увеличением риска смерти [20–22]. Более высокое отрезное значение цистатина С, полученное в нашем исследовании возможно обусловлено более тяжелой исследуемой популяцией больных.

Концентрация одного из маркеров воспаления и фиброза галектина-3 в исследовании была связана с длительностью СД 2 типа, ХСН, коморбидностью пациентов, функциональным статусом, показателями почечной дисфункции: уровнями АКМ, креатинина, рСКФ, показателями гемодинамики, ремоделирования ЛЖ, диастолическими нарушениями, уровнем NT-proBNP. Очевидно, что длительное системное воздействие факторов риска приводит к активации провоспалительных процес-

сов, оксидативного стресса, фиброза в органах-мишенях с постепенным снижением их функции. Схожие результаты, но с большей степенью связи были получены в исследовании авторов из Турции, в котором галектин-3 у больных ХСНсФВ коррелировал с NT-proBNP, индексом объема левого предсердия, ИММЛЖ и E/e' (r = 0,90, p < 0,0001; r = 0,75, p = 0,0001; r = 0,86, p = 0,0001; r = 0,80, p = 0,0001 соответственно) [23]. Связь меньшей силы между уровнем галектина-3 и концентрацией NT-proBNP у пациентов ХСНсФВ была продемонстрирована в другом исследовании (r = 0,21, p = 0,048) [24]. Зависимость концентрации галектина-3 с параметрами, отражающими диастолическую дисфункцию ЛЖ, также наблюдалась у пациентов с ХСНсФВ и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [25].

Связь концентрации циркулирующего галектина-3 с выраженностью почечной дисфункции отмечалась и в других исследованиях [8]. Предполагается, что одной из причин повышенного уровня галектина-3 у больных ХСН может быть нарушение его клиренса почками, особенно у больных с почечной дисфункцией [26].

В представленной работе при однофакторном анализе уровень галектина-3 ≥ 13,08 нг/мл с чувствительностью 84,1 % и специфичностью 72,7 %, p<0,001 был связан с увеличением риска развития ККТ. Ранее проведенные исследования также выявили статистически значимую связь между галектином-3 и смертностью у больных с ХСН [27]. Повышенный уровень галектина-3 ассоциировался с худшим исходом независимо от лечения или концентрации NT-proBNP [28]. Кроме этого, у больных из группы риска ХСН галектин-3 был независимым предиктором развития СН и смертности в течение 10 лет наблюдения [29].

Лучшим прогностическим инструментом в данном исследовании стала модель 4 с включением к базовым показателям NT-proBNP, цистатина С и галектина-3. Мультимаркерная оценка риска декомпенсации СН и ССС улучшила предсказательные свойства модели с увеличением площади под кривой в ROC-анализе (AUC=0,879; p<0,001). Таким образом, применение биомаркеров, отражающих основные патофизиологические механизмы кардиоренальных взаимодействий, у больных ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП, переболевших COVID-19, позволяет с большей точностью определить пациентов высокого риска декомпенсации СН и ССС для своевременного принятия решения о более интенсивном терапевтическом воздействии с целью контроля заболевания уже на субклиническом уровне и профилактики развития возможных осложнений.

Заключение

В анализе когорты пациентов ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП было показано, что определение концентраций цистатина С и галектина-3 дополнительно к NT-proBNP усиливает стратификацию риска, помогая удовлетворить насущную потребность в более точных инструментах прогнозирования декомпенсации СН и ССС у коморбидных пациентов после перенесенного COVID-19. Полученные результаты показывают потенциальные возможности применения маркеров воспаления и фиброза у коморбидных больных ХСНсФВ. В перспективе дополнительное к мультимаркерной оценке динамическое измерение цистатина С и галектина-3, особенно среди пациентов, переболевших COVID-19, позволит получить более точную прогностическую информацию и оценить эффективность терапии. Результаты более длительного наблюдения за коморбидными больными ХСНсФВ с оценкой нескольких маркеров, охватывающих различные патофизиологические звенья, и разработка специализированных панелей диагностики и прогноза могут способствовать своевременной коррекции терапии. Более тесная связь уровня галектина-3 с тяжестью перенесенного COVID-19 может быть полезна в объективном анализе последствий острого инфекционного процесса в популяции тяжелых пациентов и требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Cardiology. 2021; 61(4):4–14. Russian (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). DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
2. Lawson CA, Testani JM, Mamas M et al. Chronic kidney disease, worsening renal function and outcomes in a heart failure community setting: a UK national study. Int J Cardiol. 2018; 267:120–127. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.090
3. Patel RN, Sharma A, Prasad A, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction With CKD: A Narrative Review of a Multispecialty Disorder. Kidney Med. 2023; 5(12):100705. DOI: 10.1016/j.xkme.2023.100705

4. Belaya OL, Orangereeva VN, Kovalenko EV. et al. Biomarkers of myocardial and renal dysfunction in patients with coronary artery disease, diabetes mellitus and chronic kidney disease. MIA Medical Bulletin. 2023; 4(125): 52–56. Russian (Белая О.Л. Оранжереева В.Н., Коваленко Е.В. и др. Биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и хронической болезнью почек. Медицинский вестник МВД. 2023; 4(125): 52–56). DOI: 10.52341/20738080_2023_125_4_52
5. Zinellu A, Mangoni A. Cystatin C, COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. Journal of Nephrology. 2022;35:59–68. DOI: 10.1007/s40620-021-01139-2
6. Orangereeva VN, Belaya OL. Kovalenko EV et al. The Capabilities of some modern biomarkers in predicting adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease. Effective pharmacotherapy. 2024; 20 (31): 70–75. Russian (Оранжереева 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
7. Liu F-T, Stowell SR The role of galectins in immunity and infection. Nat Rev Immunol. 2023; 23(8):479–494. DOI: 10.1038/s41577-022–00829-7.
8. Rabkin SW, Tang JKK The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. Heart Fail Rev. 2021; 26(4):799–812. DOI: 10.1007/s10741-020–09913-3.
9. Zhong X, Qian X, Chen G, et al. The role of galectin-3 in heart failure and cardiovascular disease. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019;46(3):197–203. DOI: 10.1111/1440–1681.13048.
10. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. Eur J of Heart Failure. 2020; 22:2205–2215. DOI:10.1002/ejhf.1990
11. Shi Q, Zhang X, Jiang F, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. Diabetes Care. 2020;43:1382–1391. DOI:10.2337/dc20-0598
12. Buliga-Finis ON, Ouatu A, Badescu MC, et al. Beyond the Cardiorenal Syndrome: Pathophysiological Approaches and Biomarkers for Renal and Cardiac Crosstalk. Diagnostics. 2022;12:773. DOI: 10.3390/diagnostics12040773
13. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. Russian (Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024; 29(11):6162). DOI: 10.15829/1560–4071-2024-6162
14. Ramos-Santos K, Cortes-Telles A, Uc-Miam ME et al. Cystatin C is a marker for acute kidney injury, but not for mortality among COVID-19 patients in Mexico. Braz J Infect Dis. 2022; 26(3):102365. DOI: 10.1016/j.bjid.2022.102365
15. Chen D, Sun W, Li J et al. Serum Cystatin C and Coronavirus Disease 2019: A Potential Inflammatory Biomarker in Predicting Critical Illness and Mortality for Adult Patients. Mediat Inflamm. 2020; 2020: 3764515. DOI: 10.1155/2020/3764515
16. Zi M, Xu Y Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis. Immunol Lett. 2018;196:80–90. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.01.006
17. Anavi S, Tirosh O iNOS as a metabolic enzyme under stress conditions. Free Radic Biol Med. 2020; 146:16–35. DOI: 10.1016/j.freer adbio med. 2019.10.411
18. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S et al. Synergism of TNF-alpha and IFN-gamma triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes. Cell. 2021;184(1):149–168.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.025
19. Liua Y, Xiaa P, Caob W et al. Divergence between serum creatine and cystatin C in estimating glomerular filtration rate of critically ill COVID-19 patients. RENAL FAILURE. 2021; 43(1):1104–1114. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1948428
20. Li Y, Yang S, Peng D, et al. Predictive value of serum cystatin C for risk of mortality in severe and critically ill patients with COVID-19. World J Clin Cases. 2020; 8(20): 4726–4734. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i20.4726 90
21. Molvin J, Jujic A, Bachus E et al. Cardiovascular biomarkers predict post-discharge re-hospitalization risk and mortality among Swedish heart failure patients. ESC Heart Fail. 2019; 6(5):992–999. DOI: 10.1002/ehf2.12486
22. Méndez AB, Azancot MA, Olivella A, et al. New aspects in cardiorenal syndrome and HFpEF. Clin Kidney J. 2022;15(10):1807–1815. DOI: 10.1093/ckj/sfac133
23. Polat V, Bozcali E, Uygun T, et al. Diagnostic significance of serum galectin-3 levels in heart failure with preserved ejection fraction. Acta Cardiol. 2016;71(2):191–197. DOI: 10.2143/AC.71.2.3141849
24. Kanukurti J, Mohammed N, Sreedevi NN et al. Evaluation of Galectin-3 as a Novel Diagnostic Biomarker in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. J Lab Physicians. 2020;12(2):126–132. DOI: 10.1055/s-0040–1716608
25. Pecherina T, Kutikhin A, Kashtalap V, et al. Serum and Echocardiographic Markers May Synergistically Predict Adverse Cardiac Remodeling after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients with Preserved Ejection Fraction. Diagnostics (Basel). 2020;10(5):301. DOI: 10.3390/diagnostics10050301
26. Roberts MA, Srivastava PM, Hare DL, et al. Effect of haemodialysis and residual renal function on serum levels of galectin-3, B-type natriuretic peptides and cardiac troponin T.

Nephrology (Carlton). 2018; 23(12):1131-1138. DOI: 10.1111/nep.13179

27. Horiuchi YU, Wettersten N, VAN Veldhuisen DJ, et al. Galectin-3, Acute Kidney Injury and Myocardial Damage in Patients With Acute Heart Failure J Card Fail. 2023; 29(3):269–277. DOI: 10.1016/j.cardfail.2022.09.017
28. Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, et al. Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial. Eur J Heart Fail. 2015;17(2):214–223. DOI: 10.1002/ejhf.203
29. Hasenfuss G, Pieske B, Wachter, et al. The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: results from the DIAST-CHF study. ESC Heart Fail. 2021; 8(2): 829–841. DOI: 10.1002/ehf2.13174