

Диагностическая и прогностическая ценность кардиоспецифического белка интегратора у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда

Р.Р. Хайруллин[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6242-6125>, komradruslan1991@gmail.com

В.И. Рузов, <https://orcid.org/0000-0001-7510-3504>, viruzov@yandex.ru

М.В. Фролова, <https://orcid.org/0000-0003-3664-3596>, orangetopinambur@rambler.ru

Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42

Резюме

Введение. Оценка нового биомаркера cBIN-1(CS) имеет преимущества, его концентрация не зависит от волюмического статуса, массы тела, ХБП, в отличие от натрийуретических пептидов, что представляется ценным в диагностике сердечной недостаточности (СН).

Цель. Изучить диагностическое и прогностическое значение сывороточного cBIN-1(CS) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Материалы и методы. В ходе исследования проанализированы клинико-лабораторные и инструментальные данные 100 пациентов на 7-е сут. после инфаркта миокарда. Подгруппа I включила пациентов, имевших СН в анамнезе, подгруппа II – с факторами риска развития СН. Исследования включали эхокардиографию, тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), определение cBIN-1(CS). В течение 18 мес. у участников регистрировались клинические исходы: комбинированная конечная точка, включающая смерть по кардиальной причине, случаи ОДСН, ухудшение результатов ТШХ, усиление фармакотерапии.

Результаты. У больных с СН в анамнезе уровень cBIN-1(CS) в крови составлял 0,871 нг/мл, в группе с факторами риска СН – 0,690 нг/мл. Результаты ТШХ на 7-е сут. связаны с увеличением содержания cBIN-1(CS) и уменьшением результата на 80,45 м в группе ИМпСТ и на 177,36 м в группе ИМбпСТ ($p = 0,002$). ROC-анализ вероятности наступления летального исхода по уровню cBIN-1(CS) показал площадь под ROC-кривой в подгруппе I с установленным диагнозом СН $0,743 \pm 0,098$ ($p = 0,023$), в подгруппе II – $0,746 \pm 0,146$ ($p = 0,103$). ROC-анализ вероятности наступления комбинированной конечной точки для каждой из подгрупп пациентов показал AUC $0,859 \pm 0,058$ и $0,751 \pm 0,063$ ($p < 0,001$) соответственно. Значение cBIN-1(CS) $\geq 0,826$ нг/мл (чувствительность 80,0%, специфичность 70,6%) можно рассматривать как маркер неблагоприятного исхода после перенесенного инфаркта миокарда. Согласно кривой Каплана – Мейера по выживаемости пациентов после ИМ, пороговое значение cBIN-1(CS) составляет 0,826 нг/мл ($p < 0,0001$), что было определено как наиболее оптимальное для разделения пациентов по высокому и низкому риску неблагоприятного исхода.

Заключение. Биомаркер cBIN-1(CS) обладает высокой чувствительностью и специфичностью и может использоваться в качестве маркера оценки резерва миокарда после перенесенного инфаркта миокарда для прогнозирования неблагоприятных событий.

Ключевые слова: cBIN-1(CS), постинфарктное ремоделирование, биомаркеры сердечной недостаточности, прогнозирование, острая декомпенсация сердечной недостаточности

Для цитирования: Хайруллин РР, Рузов ВИ, Фролова МВ. Диагностическая и прогностическая ценность кардиоспецифического белка интегратора у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда. *Медицинский совет.* 2024;18(6):275–282. <https://doi.org/10.21518/ms2024-166>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostic and prognostic value of cardiospecific integrator protein in patients after myocardial infarction

Ruslan R. Heirullin[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6242-6125>, komradruslan1991@gmail.com

Victor I. Ruzov, <https://orcid.org/0000-0001-7510-3504>, viruzov@yandex.ru

Marina V. Frolova, <https://orcid.org/0000-0003-3664-3596>, orangetopinambur@rambler.ru

Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia

Abstract

Introduction. Evaluation of the new biomarker cBIN-1(CS) has advantages; its concentration does not depend on volume status, body weight, CKD, in contrast to natriuretic peptides, which seems valuable in the diagnosis of HF.

Aim. To study the diagnostic and prognostic value of serum cBIN-1(CS) in patients who have suffered myocardial infarction.

Materials and methods. The study analyzed clinical, laboratory and instrumental data of 100 patients on the 7th day after myocardial infarction. Subgroup I included patients with a history of HF, subgroup II included patients with risk factors for developing HF. Studies included echocardiography, TSH, cBIN-1(CS) determination. Over the course of 18 months, clinical outcomes were recorded for participants: a composite endpoint of death due to cardiac causes, incident ADHF, worsening TSH results, and intensification of pharmacotherapy.

Results. In patients with a history of HF, the level of cBIN-1(CS) in the blood was 0.871 ng/ml, in the group with risk factors for HF – 0.690 ng/ml. The results of TSH on day 7 are associated with an increase in cBIN-1(CS) content and a decrease in the result by 80.45 m in the STEMI group and by 177.36 m in the NSTEMI group ($p = 0.002$). ROC-analysis of the probability of a fatal outcome based on the cBIN-1(CS) level showed the area under the ROC curve in subgroup I with an established diagnosis of HF of 0.743 ± 0.098 ($p = 0.023$), in subgroup II – 0.746 ± 0.146 ($p = 0.103$). ROC-analysis of the probability of achieving the composite endpoint for each of the patient subgroups showed AUC of 0.859 ± 0.058 and 0.751 ± 0.063 ($p < 0.001$), respectively. The cBIN-1(CS) value ≥ 0.826 ng/ml (sensitivity 80.0%, specificity 70.6%) can be considered as a marker of unfavorable outcome after myocardial infarction. According to the Kaplan-Meier survival curve for patients after MI, the cut-off value for cBIN-1(CS) is 0.826 ng/ml ($p < 0.0001$), which was determined to be the most optimal for separating patients into high and low risk of an adverse outcome. **Conclusion.** The cBIN-1(CS) biomarker has high sensitivity and specificity and can be used as a marker for assessing myocardial reserve after myocardial infarction to predict adverse events.

Keywords: cBIN-1(CS), post-infarction remodeling, biomarkers of heart failure, prognosis

For citation: Heirullin RR, Ruzov VI, Frolova MV. Diagnostic and prognostic value of cardiospecific integrator protein in patients after myocardial infarction. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(6):275–282. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-166>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы для диагностики и прогнозирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) активно используются возможности применения кардиальных биомаркеров [1]. Важную диагностическую и прогностическую информативность при СН имеют натрийуретические пептиды. Так, натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-концевой proBNP (NT-proBNP) являются золотым стандартом среди биомаркеров в определении диагноза и прогноза СН [1, 2].

Однако на уровень натрийуретических пептидов может оказывать влияние функция почек и индекс массы тела [3, 4]. Недавно появились новые биомаркеры функционального состояния сердечной мышцы – сердечный мостиковый интегратор 1 (сBIN1), являющийся микродоменом Т-каналцев кардиомиоцитов [5]. Белок сBIN1 имеет решающее значение для нормальной биологии кардиомиоцитов и физиологии сердца, а также участвует в ремоделировании пораженных кардиомиоцитов и патофизиологии СН [6–8]. Так, показано, что при развитии ХСН снижается экспрессия сBIN1 и количественное определение сBIN1 в крови может точно измерить гомеостатический уровень Т-каналца сBIN1 в сердце у пациентов с нормальным или больным сердцем как показатель «жидкостной биопсии» сердечной ткани [9]. Был разработан новый показатель сBIN1 в анализе крови – CS как безразмерный обратный показатель, производный от концентрации сBIN1 в плазме, обладающий диагностической и прогностической силой для определения клинических исходов у пациентов с СН. Показатель сBIN1(CS) измеряет клеточное ремоделирование миокарда [8, 10, 11]. В отличие от жидкостной биопсии Т-каналцев сBIN1-микродоменов кардиомиоцитов, CS точно определяет биохимическое состояние кардиомиоцитов, тем самым помогает установить функциональный резерв и потенциал восстановления поврежденного миокарда [12]. CS является обратным показателем сBIN-1 в плазме – низкий уровень белка при СН соответствует повышению CS [10].

В связи с этим, предлагаемый нами сывороточный биомаркер сBIN-1(CS) имеет преимущества в виде

отсутствия связи с волюмическим статусом, массой тела и почечной дисфункцией, что, по нашему мнению, является более адекватным и информативным для диагностики сердечной недостаточности [13].

Ранее в исследованиях на животных моделях гипертрофии левого желудочка при тахогенной дилатации левого желудочка было показано, что потеря сBIN-1(CS) приводит к клеточному ремоделированию миокарда, вследствие патологического ремоделирования Т-каналцев [6, 14–16]. Первое доказательство того, что сBIN-1 является важной частью функционирования Т-каналцев и работы сердца, было обнаружено у мышей с отключенным геном BIN-1 – мыши погибали от пренатальной кардиомиопати [15]. Последующие исследования показали, что отключение гена BIN-1 у взрослых мышей приводит к развитию дилатационной кардиомиопатии [17]. В исследованиях с использованием образцов биопсии пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности было показано, что уровень сBIN-1(CS) резко снижен в миокарде [18–20].

В исследованиях по изучению сBIN-1(CS) на моделях инфаркта миокарда было показано, в дистальных отделах перинфарктной зоны наблюдается патологическое ремоделирование и дилатация Т-каналцев, обусловленное потерей белка сBIN-1(CS), что приводит к клеточному ремоделированию миокарда [13]. Кроме того, нарушенные микродомены Т-каналцев вовлечены в прогрессирование СН, и фактически ремоделирование Т-каналцев может стать переломным моментом от гипертрофии до декомпенсации органа [7].

Целью исследования было изучение диагностического и прогностического значения сывороточного уровня сBIN-1(CS) у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование являлось проспективным, неинтервенционным и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и с разрешения локального комитета этики по исследованиям №175092 (Решение № 17776/8). Набор пациентов для проведения

- **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов, участвующих в исследовании
- **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients who participate in the study

Показатели	Категории	Подгруппа с установленным диагнозом СН в анамнезе		Подгруппа с факторами риска развития СН	
		Абс.	%	Абс.	%
Возраст	Ме, лет	57 (53–70)	-	59 (57–61)	-
Возрастные группы	18–44 года	-		4	6,7
	45–59 лет	6	15,0	26	43,3
	60–74 года	34	85,0	30	50,0
Пол	женский	15	37,5	13	21,7
	мужской	25	62,5	47	78,3
ИМ	ИМбпСТ	26	65,0	28	46,7
	ИМпСТ	14	35,0	32	53,3
ФП	есть в анамнезе	14	35,0	4	6,7
СД	есть в анамнезе	15	37,5	18	30,0
ФК NYHA	I			12	20,0
	II	4	10,0	26	43,3
	III	34	85,0	21	35,0
	IV	2	5,0	1	1,7

Примечание. ФК – функциональный класс СН; ИМ – инфаркт миокарда; ИМбпСТ – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет 2-го типа.

- **Таблица 2.** Лабораторно-инструментальные данные пациентов, участвующих в исследовании
- **Table 2.** Laboratory and instrumental findings of patients who participate in the study

Показатели	Подгруппа с установленным диагнозом СН в анамнезе		Подгруппа с факторами риска развития СН	
	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ –Q ₃	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ –Q ₃
Фракция выброса, Ме (%)	53	48–56	56 ± 8	54–58
Тропинин, Ме (нг/мл)	4	0–15	2	0–11
СРБ, Ме (мг/мл)	8	5–17	8	5–15
КДО, Ме (мл)	144	116–162	130 ± 30	122–137
КСО, Ме (мл)	63	48–83	52 ± 14	49–56
КДР, Ме (мм)	54	49–57	50	47–54
КСР, Ме (мм)	39	34–45	36	33–39
СКД-ЕП, М ± SD (мл/мин/1,73м ²)	67 ± 25	59–74	73 ± 14	69–77
ИМТ, Ме (кг/м ²)	28	26–31	29	27–32

Примечания. КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ИМТ – индекс массы тела.

исследования осуществлялся в период с 2019 по 2021 г. Критериями включения в исследование были: 1) пациенты с инфарктом миокарда (ИМпСТ или ИМбпСТ), госпитализованные в отделение кардиологии; 2) подписание добровольного согласия на участие в исследовании.

В исследование не были включены пациенты, имевшие в анамнезе анемию, заболевания щитовидной железы, клапанные пороки сердца. Пациенты, включенные в исследование, получали базисную терапию согласно современным клиническим рекомендациям [21].

На момент поступления в стационар 40% пациентов в анамнезе имели установленный диагноз СН. Диагноз СН у пациентов был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ от 2020 г. [1].

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *табл. 1*. Средний возраст пациентов, участвующих в исследовании, составил 62 ± 8 лет. Среди пациентов преобладали мужчины (72% от общего числа участвующих). У 98% пациентов имелась сопутствующая артериальная гипертензия. Перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда был выявлен у 6 пациентов.

В рамках исследования все участники в день госпитализации проходили общеклиническое обследование, инструментальные методы (ЭКГ, ЭхоКГ) и лабораторные анализы, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови (тропонин, СРБ) и измерение уровня биомаркера сBIN1(CS). ЭхоКГ проводилась всем пациентам по стандартному протоколу. На 7-й день госпитализации пациентам провели тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). Лабораторно-инструментальные данные пациентов, включенных в исследование, представлены в *табл. 2*.

Определение содержания сBIN-1(CS) в сыворотке крови в условиях *in vitro* проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA) с применением коммерческих наборов фирмы Cloud Clone Corp. (набор реагентов ELISA Kit for Bridging Integrator 1 (BIN1), каталог SEJ555Hu). Минимально определяемая концентрация биомаркера 0,061нг/мл.

В течение 18 мес. у участников исследования регистрировались сердечно-сосудистые события (ССС). У пациентов, которые не были доступны для осмотра, был произведен осмотр амбулаторных карт; также были просмотрены свидетельства о смерти. В качестве исхода использовалась комбинированная конечная точка, которая включала смерть по кардиальной причине, экстренные госпитализации в связи с декомпенсацией СН, усиление проводимой терапии, прогрессирование СН по результатам ТШХ.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью программы STATISTICA 10.0. Для оценки распределения количественных признаков был использован критерий Шапиро – Уилка. Количественные признаки представлены в виде медианы с квартилями [Q₂₅; Q₇₅]. Достоверность различий в группах оценивали при помощи непараметрического теста Манна – Уитни. Для оценки корреляции между переменными использовали непараметрический тест Спирмена. Для определения чувствительности и специфичности уровней биомаркеров в стратификации риска развития

неблагоприятных ССС использовали ROC-анализ. Критический уровень p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для определения диагностической значимости и целесообразности использования маркера сBIN-1(CS) была проведена его оценка у 10 пациентов с ИБС без признаков СН. Средний возраст пациентов из группы контроля составил 60 ± 3 года. Медиана показателя сBIN-1(CS) в группе контроля составила 0,28 нг/мл.

Средняя концентрация сBIN-1(CS) у изучаемых пациентов в группах ИМ составила $Me = 0,754$ нг/мл (0,616–0,916) для обеих групп инфаркта миокарда.

Оценка функционального состояния постинфарктного миокарда по данным ЭХО-КГ не выявила достоверных различий по линейно-объемным параметрам (КДО, КСО, КДР, КСР). Пациенты в группах ИМnST и ИМбnST различались только по состоянию систолической функции, сохранность которой была выше у пациентов с ИМnST на 5% ($p < 0,003$). Результаты корреляционного анализа между сBIN-1(CS) и линейно-объемными параметрами сердца не выявили статистически значимой связи. Обращает внимание наличие умеренной обратной связи ($r = -0,324$, $p = 0,001$) между уровнем сBIN-1(CS) и фракцией выброса.

На 7-й день инфаркта миокарда пациентами выполнен ТШХ с целью оценки их толерантности к физической нагрузке. Полученные данные оказались статистически незначительными: в группе пациентов с ИМбnST медиана составила 308,00 м (243,50; 350,00), в группе с ИМnST – 317,00 м (250,00; 357,00; $p = 0,394$). Функциональное состояние миокарда по результатам ТШХ соответствовало: I ФК – у 6 пациентов (6%), II ФК – у 26 пациентов (26%), III ФК – у 65 пациентов (65%), IV ФК имели 3 пациента (3%). При анализе взаимосвязи между результатами ТШХ и уровнем сBIN-1(CS) было отмечено наличие умеренной отрицательной корреляции в обоих типах инфаркта миокарда ($r = -0,415$, $p < 0,001$).

Для определения возможной ассоциации уровня сBIN-1(CS) с наступлением неблагоприятных ССС, обследованные пациенты были распределены на 2 подгруппы. В табл. 3 приведено среднее значение сBIN-1(CS) для исследуемых подгрупп пациентов. В I подгруппу ($n = 40$) вошли пациенты с установленным диагнозом СН, во II подгруппу ($n = 60$) – пациенты с факторами риска развития СН. Благоприятное течение ХСН определялось, если состояние пациента отвечало следующим критериям: отсутствие прогрессирования симптомов ХСН, неотложная госпитализация, снижение ФВ, сохранение ФК NYHA или улучшение его, отсутствие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Обращает внимание, что в I подгруппе средний уровень сBIN-1(CS) был достоверно выше, чем во II подгруппе (0,871 против 0,690 нг/мл, $p < 0,001$).

Частота наступления неблагоприятных ССС в течение 18-месячного проспективного наблюдения представлена в табл. 4. За период наблюдения зафиксировано

15 случаев летального исхода: 10 пациентов из I подгруппы с установленным диагнозом СН и 5 из II подгруппы с факторами риска развития СН.

При анализе неблагоприятных ССС по всей когорте пациентов ИМ обращает на себя внимание наиболее выраженное повышение концентрации биомаркера сBIN-1(CS) при наличии госпитализации с ОДСН (1,050 нг/мл) и при необходимости усиления проводимой терапии, ввиду прогрессирования СН (0,799 нг/мл).

Для оценки прогностической значимости биомаркера сBIN-1(CS) на развитие неблагоприятных ССС был проведен ROC-анализ.

На рис. 1 показаны результаты ROC-анализа сBIN-1(CS) для оценки развития летального исхода у исследуемых пациентов.

Результат проведенного ROC-анализа демонстрирует, что пороговое значение уровня сBIN-1(CS) на уровне 0,826 нг/мл и выше (AUC 0,88, $p < 0,0001$) обладает важным прогностическим свойством в прогнозировании летального исхода у пациентов с инфарктом миокарда. Высокие значения чувствительности и специфичности указывают на эффективность данного маркера в различии между пациентами, подверженными риску летального исхода.

При оценке зависимости вероятности прогнозирования летального исхода в I подгруппе пациентов с установленным диагнозом СН, площадь под ROC-кривой составила $0,743 \pm 0,098$ (95% ДИ: 0,551–0,936). Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,023$). Во II подгруппе пациентов площадь под ROC-кривой составила

● **Таблица 3.** Показатели маркера сBIN-1(CS) у пациентов в зависимости от наличия сердечной недостаточности

● **Table 3.** сBIN-1(CS) scores in patients according to presence/absence of heart failure

Показатели	Подгруппа с установленным диагнозом СН в анамнезе		Подгруппа с факторами риска развития СН	
	М ± SD	95% ДИ	М ± SD	95% ДИ
сBIN-1(CS), (нг/мл)	0,871 ± 0,211	0,803–0,938	0,690	0,431–0,782

● **Таблица 4.** Частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение проспективного наблюдения

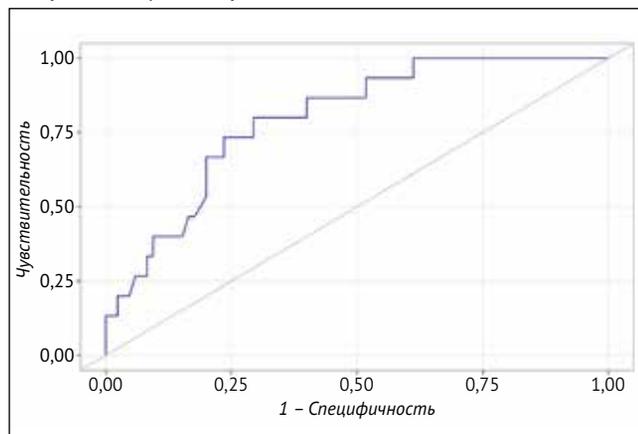
● **Table 4.** Incidence of adverse cardiovascular events during prospective follow-up

Показатель	Количество пациентов (%)	сBIN-1(CS) (нг/мл) Me, Q ₁ – Q ₃
Нестабильная стенокардия	3 (3%)	0,868 (0,856–0,880)
ОДСН	5 (5%)	1,050 (0,852–1,050)
Острый инфаркт миокарда	2 (2%)	0,898 (0,757–1,039)
Реваскуляризация	3 (%)	0,598 (0,449–0,681)
Фибрилляция предсердий	4 (4%)	0,698 (0,749–0,881)
Прогрессирование СН (по результатам ТШХ)	19 (19%)	0,799 (0,717–0,942)
Смертельный исход	15 (15%)	0,930 (0,845–1,058)

Примечания. ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности.

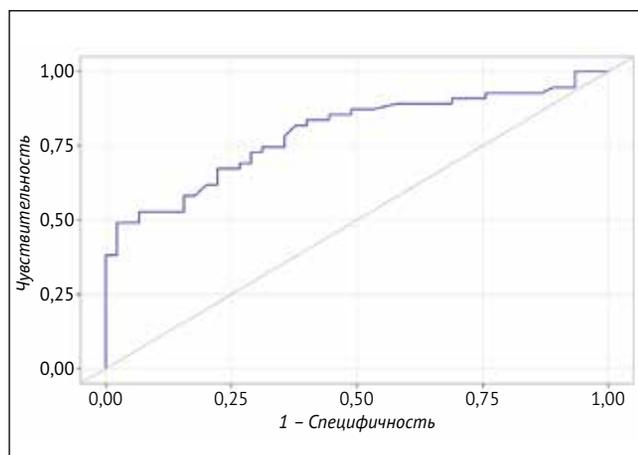
● **Рисунок 1.** ROC-анализ оценки cBIN-1(CS) в качестве маркера летального исхода у исследуемых пациентов. Порог 0,826, чувствительность 73,3%, специфичность 70,6%

● **Figure 1.** ROC analysis of the assessment of cBIN-1(CS) as a death marker in the study patients. Threshold 0.826, sensitivity 73.3%, specificity 70.6%



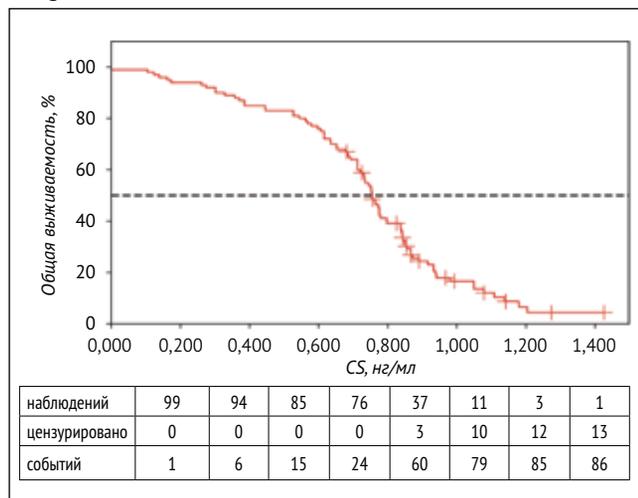
● **Рисунок 2.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя «комбинированная конечная точка» от показателя cBIN-1(CS)

● **Figure 2.** ROC curve for cBIN-1(CS) scores to predict the “combined endpoint” outcome



● **Рисунок 3.** Кривая общей выживаемости

● **Figure 3.** Overall survival curve



0,746 ± 0,146 (95% ДИ: 0,460–1,000). Полученная модель не была статистически значимой ($p = 0,103$).

Следующим этапом было проведение ROC-анализа для стратификации риска при достижении комбинированной конечной точки для каждой из подгрупп пациентов (рис. 2).

У пациентов I подгруппы площадь под ROC-кривой составила 0,859 ± 0,058 (95% ДИ: 0,745–0,973). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели составили 72,0 и 93,3% соответственно.

Анализ II подгруппы пациентов показал, что площадь под ROC-кривой составила 0,751 ± 0,063 (95% ДИ: 0,627–0,875). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели составили 66,7 и 80,0% соответственно.

Согласно анализу кривой Каплана – Мейера, к моменту завершения наблюдательного периода, медианное значение выживаемости соответствовало уровню cBIN-1(CS) 0,755 нг/мл, это указывает на то, что половина пациентов с таким уровнем биомаркера выживает дольше, а половина, к сожалению, – меньше этого времени (рис. 3). При детальном учете статистических колебаний 95% доверительный интервал для данного показателя выживаемости находился в диапазоне от 0,713 до 0,799 нг/мл.

Дополнительную значимость анализ имеет по процентиям. Так, на уровне 75-го процентия время выживания было связано с показателем биомаркера cBIN-1(CS), равном 0,607 нг/мл (95% ДИ: 0,446–0,684 нг/мл) от начального значения. Пациенты с уровнем биомаркера 0,607 нг/мл живут дольше, чем большинство пациентов. Соответственно, пациенты, значение биомаркера которых составило 0,892 нг/мл (95% ДИ: 0,843–1,050 нг/мл) на уровне 25-го процентия, имели меньший срок выживания. Стоит заметить, что построенная кривая выживаемости и обнаруженные связи с показателями биомаркера вносят значимый вклад в понимание течения и прогнозирования исходов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

ОБСУЖДЕНИЕ

Своевременная диагностика и прогнозирование осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и поиск кардиальных биомаркеров, определяющих выбор оптимальной стратегии лечения, становятся весьма актуальными.

В настоящее время в рутинной клинической практике широко используются натрийуретические пептиды, зарекомендовавшие себя как маркеры миокардиального стресса, дисфункции миокарда и СН [22]. В то же время известным фактом является изменение физиологических границ уровня NT-рго BNP, зависящих от суточного дисбаланса гормонов, пола, возраста, индекса массы тела и функции почек [23]. В отличие от этого уровень cBIN-1(CS) не зависит от указанных факторов [10]. Исследования GUIDE-IT NT рго BNP показали диагностическую ценность данного биомаркера при СН, однако его прогностическое значение на клинические исходы

неопределенно, что очевидно связано с механизмом выделения натрийуретических пептидов [24, 25]. Подгрупповой анализ I-PRESERVE рандомизированного контролируемого исследования ирбесартана у пациентов с СНсФВ показал связь со снижением риска неблагоприятных событий на 43% у пациентов с низкими значениями BNP (медиана 339 пг/мл), но не при высоких значениях BNP, предполагая возможное существование субклинического патологического состояния, не обнаруживаемого с помощью обычных биомаркеров [26].

Найденный нами уровень сBIN-1(CS) оказался достаточно точным для идентификации пациентов с подтвержденным СН. Для этой группы пациентов этот уровень составил более 0,743 нг/мл. В отличие от этого, у пациентов с факторами риска развития СН уровень сBIN-1(CS) был 0,690 нг/мл. Подобные результаты сигнализируют о потенциальной значимости сBIN-1(CS) в качестве индикатора для обеих групп пациентов: тех, у кого уже установлен диагноз СН, и у лиц с факторами риска, предрасполагающими к развитию сердечной недостаточности.

Более высокий уровень сBIN-1(CS) свидетельствует о нарушении переноса кальция на уровне кардиомиоцитов, что может предшествовать ремоделированию кардиомиоцитов, ригидности желудочков, повышению давления наполнения и повышению уровня натрийуретического пептида (BNP) [27]. Исследования показали, что сBIN-1(CS) повышается у пациентов с СНсФВ с нормальным уровнем BNP, но не у пациентов без СН из здоровой и контрольных когорт [10]. Ранее в проведенном нами исследовании было показано, что концентрация в плазме сBIN-1(CS) связана с функциональным классом СН и коррелирует с биомаркером [28]. Хотя в литературе нет строгого нормального дихотомического порогового значения, мы исследовали связь между уровнями сBIN-1(CS) и наиболее часто используемым диагностическим инструментом в клинической практике, определением ФК NYHA и прогностическим значением содержания исследуемого белка в плазме крови [29, 30].

Высокая концентрация сBIN-1(CS) также была связана со значительно более частой госпитализацией по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, при наблюдении в течение 1 года [10]. В исследованиях, проведенных А.Р. Nikolova и Т.С. Hitzeman, была продемонстрирована эффективность сBIN-1(CS) в диагностике и прогнозировании неблагоприятных событий у пациентов в двух когортах СН (СНнФВ и СНсФВ) [10, 11]. Пациенты в течение 18 мес. наблюдались у кардиологов на предмет клинических исходов, смерти, ССС и случаев госпитализации. Полученные в ходе исследования результаты ROC-анализа указывают, что уровень маркера сBIN-1(CS) имеет значимость в прогнозировании летального исхода у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда. Пороговое значение сBIN-1(CS) 0,826 нг/мл (AUC 0,88 и $p < 0,0001$) и выше было определено как наиболее оптимальное для разделения пациентов на группы высокого и низкого риска. Полученная модель имеет высокую специфичность и чувствительность в предсказании риска, что делает ее полезной в клинической практике.

В двух подгруппах пациентов с СН тоже наблюдалось прогностическое значение сBIN-1(CS), хотя статистическая значимость была подтверждена только в одной из них ($p = 0,023$ в первой подгруппе). Во второй подгруппе AUC было сопоставимым (0,746), но модель не достигла статистической значимости ($p = 0,103$). Это может быть обусловлено меньшим размером выборки или большой вариацией в данных, и возможно потребуются больше исследований, чтобы уточнить эти результаты.

В целом обнаружение ассоциации сBIN-1(CS) с прогнозированием летального исхода у пациентов с инфарктом миокарда и СН подчеркивает потенциал этого маркера как инструмента для такого прогнозирования. Однако дополнительные исследования нужны для окончательной оценки его клинической применимости.

Что же касается прогностической значимости при стратификации риска у пациентов в случае достижения комбинированной конечной точки в I подгруппе пациентов, показатель площади под ROC-кривой составил 0,859, что говорит о высокой точности модели: в 85,9% случаев она корректно определяет пациентов с высоким и низким риском. В подгруппе II пациентов значение AUC равно 0,751, что также является приемлемым уровнем диагностической точности. Хотя модель может правильно классифицировать случаи менее точно, по сравнению с первой подгруппой, соотношение чувствительности и специфичности (66,7 и 80,0% соответственно) все же указывает на то, что модель является полезным инструментом для стратификации риска в этой подгруппе пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ сывороточного содержания сBIN-1(CS) продемонстрировал свои возможности в оценке функционального состояния пациентов в остром периоде ИМ как в группе с установленным диагнозом СН, так и в группе с факторами риска развития СН. Исследованный биомаркер обладает высокой чувствительностью и специфичностью и может использоваться в качестве лабораторного маркера сохранности резерва миокарда после перенесенного инфаркта и для прогнозирования отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Ранее выявление доклинической стадии сердечной недостаточности, о чем свидетельствует определяемая концентрация сBIN-1 (CS) в группе с факторами риска развития СН и с известным анамнезом СН, следует дополнительно исследовать с целью стратификации риска у пациентов с факторами риска для обнаружения СН и прогнозирования исходов.

Необходимы дальнейшие клинические исследования с включением большей когорты пациентов, с различным фенотипом СН, для оценки эффективности прогностической и диагностической мощности данного биомаркера.



Поступила / Received 11.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 31.10.2023
Принята в печать / Accepted 15.01.2024

Список литературы / References

- Mareev VO, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YU, Vasyuk YA, Garganeeva AA et al. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YuL, Vasyuk YuA, Garganeeva AA et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
- Ibrahim N, Januzzi JL. The potential role of natriuretic peptides and other biomarkers in heart failure diagnosis, prognosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(9):1017–1030. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1071664>.
- Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Anand IS, Sweitzer NK, Fang JC et al. Association of Natriuretic Peptides With Cardiovascular Prognosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Secondary Analysis of the TOPCAT Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2018;3(10):1000–1005. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2568>.
- Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) sub-study. *Am Heart J*. 2005;149(4):744–750. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.07.010>.
- Caldwell JL, Smith CER, Taylor RF, Kitmitto A, Eisner DA, Dibb KM et al. Dependence of cardiac transverse tubules on the BAR domain protein amphiphysin II (BIN-1). *Circ Res*. 2014;115(12):986–996. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303448>.
- Setterberg IE, Le C, Frisk M, Perdreau-Dahl H, Li J, Louch WE. Corrigendum: The Physiology and Pathophysiology of T-Tubules in the Heart. *Front Physiol*. 2021;12:790227. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2021.790227>.
- Zhou K, Hong T. Cardiac BIN1 (cBIN1) is a regulator of cardiac contractile function and an emerging biomarker of heart muscle health. *Sci China Life Sci*. 2017;60(3):257–263. <https://doi.org/10.1007/s11427-016-0249-x>.
- Hong TT, Smyth JW, Gao D, Chu KY, Vogan JM, Fong TS et al. BIN1 localizes the L-type calcium channel to cardiac T-tubules. *PLoS Biol*. 2010;8(2):e1000312. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000312>.
- Li J, Richmond B, Hong T. Cardiac T-Tubule cBIN1-Microdomain, a Diagnostic Marker and Therapeutic Target of Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2299. <https://doi.org/10.3390/ijms22052299>.
- Nikolova AP, Hitzeman TC, Baum R, Caldaruse AM, Agvanyan S, Xie Y et al. Association of a Novel Diagnostic Biomarker, the Plasma Cardiac Bridging Integrator 1 Score, With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Cardiovascular Hospitalization. *JAMA Cardiol*. 2018;3(12):1206–1210. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3539>.
- Hitzeman TC, Xie Y, Zadikany RH, Nikolova AP, Baum R, Caldaruse AM et al. cBIN1 Score (CS) Identifies Ambulatory HFREF Patients and Predicts Cardiovascular Events. *Front Physiol*. 2020;11:503. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00503>.
- Li J, Richmond B, Hong T. Cardiac T-Tubule cBIN1-Microdomain, a Diagnostic Marker and Therapeutic Target of Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2299. <https://doi.org/10.3390/ijms22052299>.
- Pinali C, Malik N, Davenport JB, Allan LJ, Murfitt L, Iqbal MM et al. Post-Myocardial Infarction T-tubules Form Enlarged Branched Structures With Dysregulation of Junctionalhilin-2 and Bridging Integrator 1 (BIN-1). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e004834. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004834>.
- Fu Y, Shaw SA, Naami R, Vuong CL, Basheer WA, Guo X, Hong T. Isoproterenol Promotes Rapid Ryanodine Receptor Movement to Bridging Integrator 1 (BIN1)-Organized Dyads. *Circulation*. 2016;133(4):388–397. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018555>.
- Liu Y, Zhou K, Li J, Agvanyan S, Caldaruse AM, Shaw S et al. In Mice Subjected to Chronic Stress, Exogenous cBIN1 Preserves Calcium-Handling Machinery and Cardiac Function. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):561–578. <https://doi.org/10.1016/j.jacmts.2020.03.006>.
- Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):98–108. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.10.008>.
- Li J, Agvanyan S, Zhou K, Shaw RM, Hong T. Exogenous Cardiac Bridging Integrator 1 Benefits Mouse Hearts With Pre-existing Pressure Overload-Induced Heart Failure. *Front Physiol*. 2020;11:708. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00708>.
- Hong TT, Smyth JW, Chu KY, Vogan JM, Fong TS, Jensen BC et al. BIN1 is reduced and Cav1.2 trafficking is impaired in human failing cardiomyocytes. *Heart Rhythm*. 2012;9(5):812–820. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.11.055>.
- Hong T, Yang H, Zhang SS, Cho HC, Kalashnikova M, Sun B et al. Cardiac BIN1 folds T-tubule membrane, controlling ion flux and limiting arrhythmia. *Nat Med*. 2014;20(6):624–632. <https://doi.org/10.1038/nm.3543>.
- Hong TT, Cogswell R, James CA, Kang G, Pullinger CR, Malloy MJ et al. Plasma BIN1 correlates with heart failure and predicts arrhythmia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2012;9(6):961–967. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.01.024>.
- Абугов СА, Алекав БГ, Архипов МВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Васильева ЕЮ и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>.
- Абугов СА, Алекав БГ, Архипов МВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Васильева ЕЮ et al. Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>.
- Чаулин АМ, Дупляков ДВ. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4S):4140. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>.
- Чаулин АМ, Дупляков ДВ. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4S):4140. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>.
- Калашникова НМ, Зайцев ДН, Говорин АВ, Чистякова МВ, Бальжитов БТ. Прогностическое значение биомаркеров NT-proBNP и sST2 у больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5216. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5216>.
- Kalashnikova NM, Zaitsev DN, Govorin AV, Chistyakova MV, Balzhitov BT. Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 biomarkers in patients with post-myocardial infarction heart failure after a coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5216. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5216>.
- Fiuzat M, Ezekowitz J, Alemayehu W, Westerhout CM, Sbolli M, Cani D et al. Assessment of Limitations to Optimization of Guideline-Directed Medical Therapy in Heart Failure From the GUIDE-IT Trial: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):757–764. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0640>.
- Rohde LE, Zimmerman A, Vaduganathan M, Claggett BL, Packer M, Desai AS et al. Associations Between New York Heart Association Classification, Objective Measures, and Long-term Prognosis in Mild Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol*. 2023;8(2):150–158. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.4427>.
- Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2017;5(4):280–286. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.09.010>.
- Kamon D, Sugawara Y, Soeda T, Okamura A, Nakada Y, Hashimoto Y et al. Predominant subtype of heart failure after acute myocardial infarction is heart failure with non-reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):317–325. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13070>.
- Хайруллин РР, Рузов ВИ, Фролова МВ, Мельникова МА. Диагностическая информативность кардиоспецифического интегратора (cbin1(cs)) при постинфарктном ремоделировании миокарда. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023;4(1):1–6. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.130.29>.
- Khairullin RR, Ruzov VI, Frolova MV, Melnikova MA. Diagnostic informativity of cardiac specific integrator (cbin1(cs)) in postinfarction myocardial remodelling. *International Research Journal*. 2023;4(1):1–6. (In Russ.) <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.130.29>.
- Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e014240. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014240>.
- Blacher M, Zimmerman A, Engster PHB, Grespan E, Polanczyk CA, Rover MM et al. Revisiting heart failure assessment based on objective measures in NYHA functional classes I and II. *Heart*. 2021;107(18):1487–1492. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317984>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Р.Р. Хайруллин, В.И. Рузов, М.В. Фролова
Концепция и дизайн исследования – Р.Р. Хайруллин, М.В. Фролова
Написание текста – Р.Р. Хайруллин
Сбор и обработка материала – М.В. Фролова
Обзор литературы – Р.Р. Хайруллин, М.В. Фролова
Анализ материала – Р.Р. Хайруллин, В.И. Рузов
Статистическая обработка – Р.Р. Хайруллин
Редактирование – В.И. Рузов
Утверждение окончательного варианта статьи – Р.Р. Хайруллин, В.И. Рузов

Contribution of authors:

Concept of the article – Ruslan R. Heirullin, Victor I. Ruzov, Maria V. Frolova
Study concept and design – Ruslan R. Heirullin, Maria V. Frolova
Text development – Ruslan R. Heirullin
Collection and processing of material – Maria V. Frolova
Literature review – Ruslan R. Heirullin, Maria V. Frolova
Material analysis – Ruslan R. Heirullin, Victor I. Ruzov
Statistical processing – Ruslan R. Heirullin
Editing – Victor I. Ruzov
Approval of the final version of the article – Ruslan R. Heirullin, Victor I. Ruzov

Информация об авторах:

Хайруллин Руслан Рифкатович, аспирант кафедры факультетской терапии, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; komradruslan1991@gmail.com
Рузов Виктор Иванович, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской терапии, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; viruzov@yandex.ru
Фролова Марина Вадимовна, аспирант кафедры факультетской терапии, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; orangetopinambur@rambler.ru

Information about the authors:

Ruslan R. Heirullin, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; komradruslan1991@gmail.com
Victor I. Ruzov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; viruzov@yandex.ru
Maria V. Frolova, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; orangetopinambur@rambler.ru