

## Определение липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), для прогнозирования обструктивного поражения коронарных артерий у больных резистентной гипертензией

В.А. Личикаки

*НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук, г. Томск, Россия*

**Введение.** Атеросклероз является ведущей причиной заболеваемости и смертности в большинстве развитых стран мира. Наиболее значимым фактором риска его развития является артериальная гипертензия (АГ), в патогенезе которой помимо гемодинамического фактора важную роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система, регулирующая уровень артериального давления (АД), водный и электролитный гомеостаз [1–3]. Согласно современным данным, процесс формирования и роста атеросклеротических бляшек является воспалительным ответом на повреждение эндотелия, вызванного специфическими цитокинами. Ангиотензин II запускает процесс неспецифического воспаления в сосудистой стенке, стимулирует синтез интерлейкинов, фактора некроза опухоли альфа, оксида азота с усугублением дисфункции эндотелия [4–6]. Липокалин (NGAL) представляет собой белок, секретируемый нейтрофилами человека в острую фазу воспаления, активно экспрессируемый при воспалении, ишемии и повреждении эпителия. NGAL является наиболее изученным маркером острого повреждения почек, однако в последнее время активно обсуждается роль этого белка в формировании атеросклероза и участие NGAL в прогнозировании общей и сердечно-сосудистой смертности у больных хронической сердечной недостаточностью [7, 8]. Тем не менее в настоящее время остается недостаточно изученным его определение у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с резистентной АГ, оценка значимости вклада этого биомаркера в формировании атеросклероза в условиях высокой гемодинамической нагрузки на коронарные артерии.

**Материал и методы.** В исследование включено 39 пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии и с сохранением высоких цифр АД на фоне комбинированной терапии, включая обязательный прием диуретиков. Среднее количество постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов  $3,9 \pm 1,8$ . В исследование не включались больные с симптоматическим характером гипертензии; в возрасте старше 80 или моложе 40 лет; с уровнем АД менее 150/90 мм рт. ст. при условии постоянного при-

ема назначенного лечения; с хронической болезнью почек IV–V стадии (СКФ  $< 30$  мл/мин). Набор пациентов осуществлялся на базе отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 2011 по 2021 г. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Для оценки эффективности антигипертензивной терапии всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД с использованием осциллометрического метода аппаратом АВРМ-05, фиксировался среднесуточный систолический и диастолический уровень АД. Лабораторная диагностика включала измерение содержания глюкозы крови, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, мочевой кислоты, оценку липидного спектра крови ферментативным методом с использованием наборов Bioson (Германия). Определение содержания NGAL в сыворотке крови осуществлялось иммуноферментным анализом (наборы R&D Systems и affymetrix eBioscience, США). Наличие у больных коронарного атеросклероза оценивалось ретроспективно по данным медицинской документации с оценкой протоколов проведенных ранее инвазивных коронароангиографий и данных мультиспиральной компьютерной томографии, выполненных не более года назад от момента включения в исследование при условии отсутствия клинических признаков прогрессирования ИБС. Обструктивным атеросклерозом считали сужение коронарных артерий на 50 % и более, основываясь на результатах различных многоцентровых международных исследований, проведенных ранее [9]. Данные в таблицах представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение, и  $Me [LQ; UQ]$ , где  $Me$  – медиана,  $LQ$  и  $UQ$  – нижний и верхний квартили. Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Для проверки равенства средних значений в двух вы-

## Клиническая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n = 19)	2-я группа (n = 20)	p
Мужчины, n (%)	10 (43,8)	9 (47,3)	0,62
Женщины, n (%)	10 (50)	10 (50 %)	0,51
Возраст, лет	59,57 ± 8,3	62,79 ± 7,6	0,20
Стаж АГ, лет	22,9 ± 13,7	22,3 ± 13,8	0,88
Количество антигипертензивных препаратов	4,1 ± 1,3	3,8 ± 1,8	0,65
24-САД, мм рт. ст.	159,4 [151,0; 167,0]	153,5 [144,0; 164,0]	0,15
Содержание общего холестерина, ммоль/л	4,9 ± 1,5	4,7 ± 1,3	0,82
Содержание ЛПНП, ммоль/л	2,4 ± 0,9	2,8 ± 1,3	0,60
Содержание NGAL, нг/мл	21,6 ± 6,1	43,6 ± 16,7	0,02

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, САД – систолическое артериальное давление.

борках среди параметрических переменных применялся t-критерий Стьюдента. При получении распределения, отличного от нормального, использовались непараметрические критерии, сравнение данных в этих выборках осуществлялось при помощи критерия Манна – Уитни. С учетом ограничений сравнительного метода использовался метод расчета коэффициентов парных корреляций Пирсона или Спирмена. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Согласно результатам проведенных ранее коронарографий, все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа со степенью стенозов в коронарных артериях менее 50 % ( $n = 20$ ), 2-я группа со стенозами в коронарных артериях 50 % и более ( $n = 19$ ) ( $p > 0,05$ ). Сравнимые группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, стажу гипертензии, количеству постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов (таблица). Не было выявлено отличий в показателях липидного спектра крови, систолического АД. Уровень NGAL оказался значимо более высоким у пациентов второй группы со стенозами в коронарных артериях 50 % и более ( $p = 0,02$ ). Причем он оказался выше  $> 27$  нг/мл в среднем по данной группе больных.

**Заключение.** Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у больных ИБС в сочетании с резистентной АГ обнаружение более высокого уровня NGAL увеличивает вероятность выявления обструктивного поражения коронарного русла, прогнозируя наличие более тяжелой формы заболевания у данной категории больных.

## Литература

- Vancheri F., Longo G., Vancheri S. et al. Coronary Microvascular Dysfunction. *J. Clin. Med.*, 2020; 9 (9): 2880. doi: 10.3390/jcm9092880
- Zhou W., Brown J., Bajaj N. et al. Hypertensive coronary microvascular dysfunction: a subclinical marker of end organ damage and heart failure. *Eur. Heart J.*, 2020; 41 (25): 2366–2375. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa191
- Усов В.Ю., Рюмина Н.И., А. Э. Багрий А.Э. и др. МР-томографическая контраст-усиленная визуализация стенки аорты как показатель риска развития острых ишемических повреждений головного мозга у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *Рос. электронный журн. лучевой диагностики*, 2020; 10 (4): 108–119. doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-4-108-119
- Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Рюмина Н.И. и др. Влияние ренальной денервации на МРТ-признаки повреждения сосудистой стенки у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия*, 2020; 26 (5): 552–563. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-5-552-563
- Kremastiotis G., Ishita Handa I., Jackson C. et al. Disparate effects of MMP and TIMP modulation on coronary atherosclerosis and associated myocardial fibrosis. *Sci. Rep.*, 2021; 11 (1): 23081. doi: 10.1038/s41598-021-02508-4
- Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Манукян М.А., и др. Роль иммуновоспалительных механизмов в патогенезе артериальной гипертензии. *Сиб. журн. клин. и эксперим. медицины*, 2023; 38 (1): 21–27. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-21-27>
- Yang H.H., Wang X., Li S. et al. Lipocalin family proteins and their diverse roles in cardiovascular disease. *Pharmacol. Ther.*, 2023; 244: 108385. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108385
- Мензоров М.В., Филимонова В.В., Эрлих А.Д. и др. Почечная дисфункция у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии по данным регистра СИРЕНА. *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26 (S2): 4422. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4422
- Berge C.A., Eskerud I., Almeland E.B. et al. Relationship between hypertension and non-obstructive coronary artery disease in chronic coronary syndrome (the NORIC registry). *PLoS One*, 2022; 17 (1): e0262290. doi: 10.1371/journal.pone.0262290