

КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.130.29>

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ КАРДИОСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИНТЕГРАТОРА (сBIN1(CS)) ПРИ ПОСТИНФАРКТНОМ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА**

Научная статья

**Хайруллин Р.Р.<sup>1,\*</sup>, Рузов В.И.<sup>2</sup>, Фролова М.В.<sup>3</sup>, Мельникова М.А.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-6242-6125;

<sup>2</sup> ORCID : 0000-0001-7510-3504;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0003-3664-3596;

<sup>4</sup> ORCID : 0000-0002-9724-8031;

<sup>1,2,3</sup> Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Российская Федерация

<sup>4</sup> Городская поликлиника 5, Ульяновск, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (komradruslan1991[at]gmail.com)

**Аннотация**

Общеизвестно, что сердечный тропонин и натрийуретические пептиды являются предпочтительными биомаркерами для диагностики острого инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. В последнее время отмечено большое количество исследований, посвященных изучению дополнительных маркеров миокардиальной дисфункции. Целью этого исследования явилось изучение диагностического содержания BIN-1(CS) в качестве биомаркера оценки функционального состояния миокарда у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. В исследование взяты 100 пациентов (72 мужчины и 38 женщин) с установленным диагнозом инфаркта миокарда, перенесшие транслюминальную коронарную ангиопластику. Всем пациентам на 7 сутки после перенесенного ОИМ измерялся уровень сBIN-1(CS), проводилось эхокардиографическое исследование, тест шестиминутной ходьбы. В результате исследования было установлено, что фракция выброса и результат теста шестиминутной ходьбы зависят от уровня сBIN-1.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, сBIN-1, постинфарктное ремоделирование.

**DIAGNOSTIC INFORMATIVITY OF CARDIAC SPECIFIC INTEGRATOR (сBIN1(CS)) IN POSTINFARCTION MYOCARDIAL REMODELLING**

Research article

**Khairullin R.R.<sup>1,\*</sup>, Ruzov V.I.<sup>2</sup>, Frolova M.V.<sup>3</sup>, Melnikova M.A.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-6242-6125;

<sup>2</sup> ORCID : 0000-0001-7510-3504;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0003-3664-3596;

<sup>4</sup> ORCID : 0000-0002-9724-8031;

<sup>1,2,3</sup> Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

<sup>4</sup> City polyclinic 5, Ulyanovsk, Russian Federation

\* Corresponding author (komradruslan1991[at]gmail.com)

**Abstract**

It is well known that cardiac troponin and natriuretic peptides are the preferred biomarkers for diagnosis of acute myocardial infarction and heart failure. Recently, numerous researches dedicated to the study of additional markers of myocardial dysfunction have been observed. The aim of this study was to examine the diagnostic content of BIN-1(CS) as a biomarker of myocardial functional state evaluation in patients who underwent percutaneous coronary intervention. 100 patients (72 men and 38 women) were enrolled in the study with diagnosed myocardial infarction who underwent transluminal coronary angioplasty. All patients were measured their сBIN-1(CS) level, echocardiographic examination and six-minute walk test on the 7th day after AMI. As a result of the research, it was found that ejection fraction and the result of the six-minute walking test depended on сBIN-1 level.

**Keywords:** myocardial infarction, сBIN-1, postinfarction remodelling.

**Введение**

Диагностическая и прогностическая значимость кардиальных биомаркеров для оценки тяжести повреждения миокарда у пациентов с сердечно-сосудистой патологией не подлежит сомнению и отражена как в клинических рекомендациях, так и в результатах научных исследований [1], [2]. Следует отметить, что в последнее время наблюдается возрастающее число исследований, посвященных изучению диагностической и прогностической ценности новых кардиальных биомаркеров: ST2 [3], GDF-15 [4], [5], ET-1 [6], галектин-3. В качестве дополнительных биомаркеров отражающих миокардиальную дисфункцию предполагается использование маркеров фиброза и воспаления [1], [7].

В настоящее время общепризнано, что сердечные тропонины и натрийуретические пептиды являются наиболее предпочтительными биомаркерами для диагностики острого и хронического повреждения миокарда [2].

В последнее десятилетие исследователями был предложен новый биомаркер кардиальной дисфункции сBIN-1(CS) [8], представляющий собой кардиоспецифический белок, способствующий организации микродоменов, ответственных

за высвобождение кальция и инициацию процесса возбуждение-сокращение [8] участвует в формировании мембраны поперечных канальцев (t-трубочек), и в поддержании гомеостаза внутриклеточного кальция. Показано, что низкий уровень белка cBIN1(CS) в кардиомиоцитах связан с сердечной инотропией [9], лузитропией [10] и аритмогенезом [11] и может быть измерен в плазме крови пациентов [12].

Имеются работы показавшие, связь уровня cBIN-1(CS) с ремоделированием ультраструктур кардиомиоцитов [13] в виде нарушений структуры T-трубочек [2], что клинически ассоциировано со снижением фракции выброса на фоне повышения cBIN-1(CS).

#### Методы и принципы исследования

В исследование были включены 100 пациентов, госпитализированные в отделение реабилитации с установленным диагнозом ОИМ в период с 2019 по 2021 год. Все пациенты до включения в исследование изучили и подписали добровольное согласие.

В работу не были включены пациенты, имевшие в анамнезе анемию, заболевания щитовидной железы, клапанные пороки сердца, онкологические заболевания, цирроз печени, психические заболевания, и не подписавшие согласие. Пациенты, участвовавшие в исследовании, получали базисную терапию согласно современным клиническим рекомендациям. ЧКВ проводилось в течение 90-60`с момента поступления в СЦ и соответствовало принятому правилу «дверь-баллон». Для последующего анализа использовались демографические данные, наличие сопутствующей патологии, значение креатинина в сыворотке крови. На 7 сутки после перенесенного инфаркта миокарда пациентам было проведено эхокардиографическое исследование по стандартному протоколу с последующим проведением теста шестиминутной ходьбы. В день проведения инструментального исследования у всех включенных пациентов был произведен забор сыворотки крови для определения биомаркера cBIN-1(CS).

Образцы крови обследуемых больных были отцентрифугированы и заморожены при температуре  $-30^{\circ}\text{C}$ . Сывороточную концентрацию cBIN-1(CS) определяли иммуноферментным методом с помощью набора ИФА, (набор реагентов ELISA Kit for Bridging Integrator 1 (BIN1), каталог SEJ555Hu). Минимально определяемая концентрация 0,061нг/мл.

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 Манн-Уитни. Для оценки корреляции между переменными использовали непараметрический тест Спирмена. Критический уровень p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

#### Основные результаты

Клинико-демографическая характеристика и лабораторно-инструментальные показатели пациентов отображены в таблице 1, 2.

Таблица 1 - Клинико-демографическая характеристика исследуемых пациентов

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.130.29.1>

Параметр	Количество
Возраст лет, М $\pm$ SD	62 $\pm$ 8
Мужской/женский	72/28
ИМТ, Ме (кг/м <sup>2</sup> )	28,60
Артериальная гипертензия	98 (98,0)
Сахарный диабет 2 типа	33 (33,0)
ПИКС	6 (6,0)
Фибрилляция предсердий	18 (18,0)
Стенокардия напряжения	12 (12,0)
Q-ИМ	46 (46,0)

Таблица 2 - Лабораторно-инструментальные показатели пациентов

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.130.29.2>

Параметр	Me	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>
Фракция выброса, М $\pm$ SD (5)	54 $\pm$ 8	52 – 56
ТШХ, М $\pm$ SD (м)	325 $\pm$ 92	306 – 343
СРБ мг/мл, Ме	8,20	5,05 – 15,80
cBIN-1(CS), Ме (нг/мл)	0,754	0,614 – 0,859
Фракция выброса, М $\pm$ SD (5)	54 $\pm$ 8	52 – 56

СКФ по СКД-ЕPI мл/мин/1.73м <sup>2</sup> , М ± SD	70 ± 19	67 – 74
Конечно диастолический объем, Ме (мл)	133	110 – 157
Конечно систолический объем, Ме (мл)	56	46 – 65
Конечно диастолический размер, Ме (мм)	51	48 – 55
Конечно систолический размер, Ме (мм)	37	33 – 41

Средний возраст пациентов составил от 44 до 75 лет, медиана составила 62+8 лет. Мужчины составили 72 (72%) от всей выборки. Практически все пациенты имели длительный анамнез гипертонической болезни. Треть пациентов страдали сахарным диабетом. Средний индекс массы тела пациентов, участвующих в исследовании был равен 29 кг/м<sup>2</sup>. В качестве сопутствующей патологии пациенты имели хроническую болезнь почек со средней скоростью клубочковой фильтрацией 76,190 ± 22,400 мл/мин 1,73м<sup>2</sup>. 18 пациентов имели в анамнезе ишемическую болезнь сердца, 6 из которых ранее переносили инфаркт миокарда.

Пациенты, исходя из результата ТШХ распределились следующим образом: I ФК 6 пациентов (6%), II ФК 26 пациента (26%), III ФК 65 пациентов (65%), IV ФК 3 пациента (3%). Корреляционный анализ между показателями сVIN-1 и ИМТ ( $p=0,637$ ,  $r=-0,048$ ), сVIN-1 и СКФ ( $p=0,326$ ,  $r=-0,099$ ), не выявил статистически значимых изменений.

Обследование структурно-функционального состояния пациентов с перенесших инфаркт миокарда на 7 сутки реабилитации представлены в табл.3.

Таблица 3 - Различия структурно-функциональных параметров сердца у пациентов с Q и без Q ИМ

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.130.29.3>

Показатель	Группы пациентов		
	Q-ИМ (n=54)	Не Q-ИМ (n=46)	p
КДО <sub>лж</sub> , мл	134 (108 – 159)	135(118 – 158)	0,523
КСО <sub>лж</sub> , мл	57 (46 – 67)	53 (44 – 66)	0,385
КДР <sub>лж</sub> , мм	50 (47 – 55)	52 (48 – 55)	0,616
КСР <sub>лж</sub> , мм	37 (33 – 42)	37 (34 – 41)	0,738
ФВ <sub>лж</sub> %	53 ± 8	58 ± 10	0,019*

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Как видно из представленных данных, достоверные различия между пациентами с Q и не Q ИМ наблюдались только по состоянию систолической функции, сохранность которой была выше у пациентов с не Q ИМ ( $p < 0,019$ ). Различий по линейно-объемным показателям (КДО КСО КДР и КСР) между группами пациентов не выявлено.

Следует отметить, что при изучении корреляционной связи линейно-объемных параметров с уровнем биомаркера сVIN-1 в группе с Q и не Q инфарктом миокарда нами не выявлено достоверных различий см. табл. 4. ( $p = 0,452$ ).

Таблица 4 - Корреляция эхокардиографических показателей с показателями сVIN-1 у пациентов с инфарктом миокарда

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.130.29.4>

Показатели корреляции сVIN-1(CS)	Q-ИМ	HeQ-ИМ
КДО <sub>лж</sub> , мл	$p=0,562$ , $r=-0,089$	$p=0,877$ , $r=0,024$
КСО <sub>лж</sub> , мл	$p=0,301$ , $r=0,158$	$p=0,904$ , $r=-0,019$
КДР <sub>лж</sub> , мм	$p=0,618$ , $r=-0,069$	$p=0,941$ , $r=-0,012$
КСР <sub>лж</sub> , мм	$p=0,578$ , $r=0,085$	$p=0,868$ , $r=-0,026$
ФВ <sub>лж</sub> %	$p=0,014$ , $r=-0,359$	$p=0,003$ , $r=-0,398$

Примечание: Q и не-Q

КДО-конечно диастолический объем, КСО-конечно систолический объем, КДР-конечно диастолический размер, КСР-конечно систолический размер, ФВ-фракция выброса.

Обнаруженное отсутствие связи изучаемого биомаркера с линейно-объемными параметрами сердца, согласуется с работами Nikolova AP, Hitzeman TC [2]. При этом корреляционный анализ в группах пациентов с инфарктом миокарда выявил отрицательную связь CS с фракцией выброса как в группе Q-ИМ ( $p=0,014$ ,  $r=-0,359$ ), так и в группе не Q-ИМ ( $p=0,003$ ,  $r=-0,398$ ). Выявленная обратная зависимость показателя BIN1 (CS) с фракцией выброса (табл. 4) косвенно может свидетельствовать о связи острого повреждения сердечной мышцы с уровнем кардиального биомаркера.

Сопоставление сывороточного содержания BIN1 с функциональным классом сердечной недостаточности (табл.5) выявила обратную зависимость.

Таблица 5 - Анализ показателя CS в зависимости от функционального класса СН

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.130.29.5>

Показатель	Категории	CS (нг/мл)			P
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
ФК по NYHA СН	I	0,237	0,165 – 0,301	6	< 0,001* $p_{III-I}$ = 0,009 $p_{IV-I}$ = 0,002 $p_{III-II}$ = 0,015 $p_{IV-II}$ = 0,009
	II	0,572	0,375 – 0,827	26	
	III	0,764	0,653 – 0,892	65	
	IV	1,139	1,054 – 1,283	3	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Корреляционный анализ сопоставления сывороточного уровня сBIN1 (CS) с функциональным состоянием миокарда по тесту с 6-минутной ходьбой (рисунок 1) показал наличие отрицательной связи как в группе Q-ИМ: увеличение сBIN-1 (CS) сопровождается уменьшением дистанции 101,73м, так и в группе не-Q-ИМ при увеличении CS пройденная дистанция уменьшается на 147,36м ( $p=0,018^*$ ).

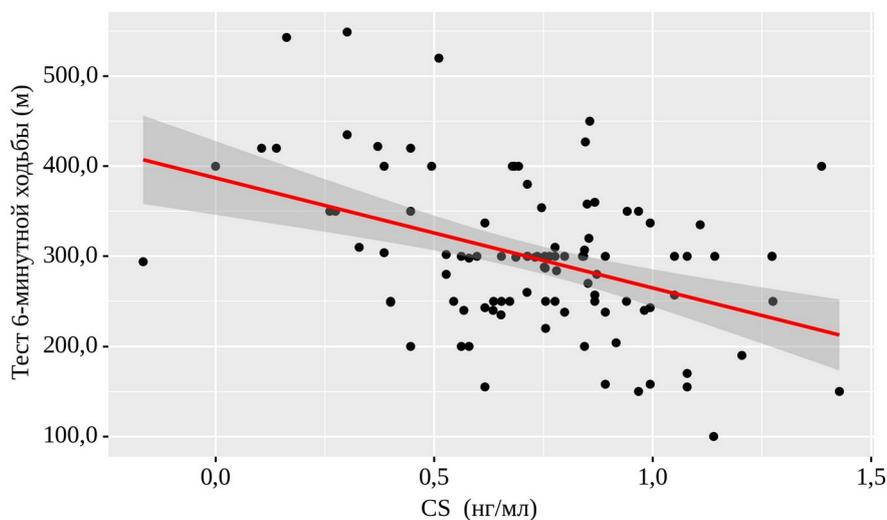


Рисунок 1 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость результата теста 6-минутной ходьбы от сBIN-1 (CS)

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.130.29.6>

### Обсуждение

В последние десятилетия для оптимизации диагностики, прогнозирования и повышения эффективности терапии ХСН активно изучаются перспективные возможности применения биомаркерной стратегии.

Микаяма М. и др. в 1991 г. установили прямую взаимозависимость уровня мозгового натрийуретического пептида с функциональным классом ХСН, которая в настоящее время рекомендована для оценки тяжести сердечной недостаточности, для оценки прогноза и эффективности терапии (Алиева А.М. с соавторами, 2016, Daniels, Maisel A.S. 2007, Горева 2012 г.).

Из многочисленных современных биохимических маркеров лишь натрийуретические пептиды вошли в рутинную клиническую практику, зарекомендовав себя как маркеры миокардиального стресса, дисфункции миокарда и СН [5]. В то же время, по мнению, один биомаркер не может учесть все аспекты синдрома ХСН. Литературные данные свидетельствуют о зависимости физиологических границ уровня NT-proBNP от суточного дисбаланса гормонов, пола, возраста, индекса массы тела (ИМТ) и др [15] в отличие от сBIN-1 на содержание, которого не влияет возраст, пол, ИМТ, фибрилляция предсердий, ХСН в анамнезе, анемия и почечная недостаточность [11].

Выявленное в ходе исследования отсутствие существенных различий связи структурно-функциональных параметров инфарктированного миокарда с уровнем сывороточного содержания cBIN-1(CS), косвенно может свидетельствовать об одинаковой степени ультраструктурного поражения кардиомиоцитов и в частности Т-трубочек при Q и неQ инфаркте миокарда [13].

К ожидаемым различиям структурно-функциональных изменений миокарда при Q и неQ ИМ явилась более низкая фракция выброса левого желудочка ( $p=0,019$ ). При этом не выявлено достоверных различий между линейно-объемными показателями сердца, как структурными элементами, сопряженными с сердечной недостаточностью.

Выявленное достоверно значимое снижение фракции выброса на фоне повышения cBIN-1(CS) связано с более выраженным нарушением систолической функции в том, числе и обусловленное, нарушением структуры Т-трубочек [16], [17]. Известно, что потеря Т-трубочек является установленным признаком сердечной недостаточности и связана с нарушением сократимости левого желудочка [18], которое при длительной В-адренергической стимуляции наблюдается при высоком функциональном классе ХСН (3 ФК) также приводит к патологическому ремоделированию системы Т-трубочек вследствие потери cBIN-1(CS) [13],[18].

Обнаруженная в ходе исследования связь между уровнем cBIN-1(CS) и ФК ХСН (по тесту с 6-ходьбой) подтверждает целесообразность использования данного биомаркера для оценки миокардиальной недостаточности.

### Заключение

Выводы:

1. Повышение сывороточного содержания cBIN-1(CS) ассоциировано и патогенетически взаимосвязано с выраженностью миокардиальной дисфункции при инфаркте миокарда.

2. Выявленная обратная корреляция уровня cBIN-1(aCS) с тяжестью функционального класса ХСН по тесту с 6-минутной ходьбой расширяет диапазон кардиочувствительных биомаркеров для оценки сердечной недостаточности на этапе ранней реабилитации пациентов.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Boulogne M. Inflammation versus Mechanical Stretch Biomarkers Over Time in Acutely Decompensated Heart Failure with Reduced Ejection Fraction / M. Boulogne [et al.] // International Journal of Cardiology. Elsevier. — 2017. — Vol. 226. — P. 53–59.
2. Mareev V.Y. 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 / V.Y. Mareev [et al.] // CARDIO. — 2018. — Vol. 17. — № S6. — P. 1–164.
3. Aimo A. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis / A. Aimo [et al.] // JACC: Heart Failure. — 2017. — Vol. 5. — № 4. — P. 280–286.
4. Chan M.M.Y. Growth Differentiation Factor 15 in Heart Failure with Preserved vs. Reduced Ejection Fraction / M.M.Y. Chan [et al.] // European Journal of Heart Failure. — 2016. — Vol. 18. — № 1. — P. 81–88.
5. Sharma A. Utility of Growth Differentiation Factor-15, A Marker of Oxidative Stress and Inflammation, in Chronic Heart Failure: Insights From the HF-ACTION Study / A. Sharma [et al.] // JACC: Heart Failure. — 2017. — Vol. 5. — № 10. — P. 724–734.
6. Perez A.L. Increased Mortality with Elevated Plasma Endothelin-1 in Acute Heart Failure: an ASCEND-HF Biomarker Substudy / A.L. Perez [et al.] // European Journal of Heart Failure. — 2016. — Vol. 18. — № 3. — P. 290–297.
7. Windram J.D. Relationship of High-sensitivity C-reactive Protein to Prognosis and Other Prognostic Markers in Outpatients with Heart Failure / J.D. Windram [et al.] // American Heart Journal. — 2007. — Vol. 153. — № 6. — P. 1048–1055.
8. Zhou K. Cardiac BIN1 (cBIN1) is a Regulator of Cardiac Contractile Function and an Emerging Biomarker of Heart Muscle Health / K. Zhou, T. Hong // Science China Life Sciences. — 2017. — Vol. 60. — № 3. — P. 257–263.
9. Hong T.-T. BIN1 is Reduced and Cav1.2 Trafficking is Impaired in Human Failing Cardiomyocytes / T.-T. Hong [et al.] // Heart Rhythm. — 2012. — Vol. 9. — № 5. — P. 812–820.
10. Li J. Exogenous Cardiac Bridging Integrator 1 Benefits Mouse Hearts With Pre-existing Pressure Overload-Induced Heart Failure / J. Li [et al.] // Frontiers in Physiology. — 2020. — Vol. 11.
11. Hong T. Cardiac BIN1 folds T-tubule Membrane, Controlling Ion Flux and Limiting Arrhythmia / T. Hong [et al.] // Nature Medicine. — 2014. — Vol. 20. — № 6. — P. 624–632.
12. Xu B. The ESCRT-III Pathway Facilitates Cardiomyocyte Release of cBIN1-containing Microparticles / B. Xu [et al.] // PLOS Biology. Public Library of Science. — 2017. — Vol. 15. — № 8. — P. e2002354.
13. Pinali C. Post-Myocardial Infarction T-tubules Form Enlarged Branched Structures With Dysregulation of Junctophilin-2 and Bridging Integrator 1 (BIN-1) / C. Pinali [et al.] // Journal of the American Heart Association. American Heart Association. — 2022. — Vol. 6. — № 5. — P. e004834.

14. Nikolova A.P. Association of a Novel Diagnostic Biomarker, the Plasma Cardiac Bridging Integrator 1 Score, With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Cardiovascular Hospitalization / A.P. Nikolova [et al.] // *JAMA Cardiology*. — 2018. — Vol. 3. — № 12. — P. 1206–1210.
15. Myhre P.L. Association of Natriuretic Peptides With Cardiovascular Prognosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Secondary Analysis of the TOPCAT Randomized Clinical Trial / P.L. Myhre et al. // *JAMA Cardiology*. — 2018. — Vol. 3. — № 10. — P. 1000–1005.
16. Setterberg I.E. Corrigendum: The Physiology and Pathophysiology of T-Tubules in the Heart / I.E. Setterberg [et al.] // *Frontiers in Physiology*. — 2021. — Vol. 12.
17. Li J. Cardiac T-Tubule cBIN1-Microdomain, a Diagnostic Marker and Therapeutic Target of Heart Failure / J. Li, B. Richmond, T. Hong // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2021. — Vol. 22. — № 5.
18. Fu Y. Isoproterenol Promotes Rapid Ryanodine Receptor Movement to Bridging Integrator 1 (BIN1)–Organized Dyads / Y. Fu [et al.] // *Circulation*. American Heart Association. — 2016. — Vol. 133. — № 4. — P. 388–397.