

DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K643



ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСПЕПТИДАЗА – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А. М. Алиева¹, И. Е. Байкова¹, К. В. Воронкова¹, Н. В. Теплова¹, Л. М. Шнахова², Р. К. Валиев³, Д. А. Эльмурзаева⁴, А. М. Рахаев⁴, М. Р. Калова¹, И. Г. Никитин¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

⁴ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова»; Россия, 360004 Нальчик, ул. Чернышевского, 173

Контакты: Амина Магомедовна Алиева amisha_alieva@mail.ru

Введение. Поиск и изучение новых биологических маркеров, способных помочь ранней диагностике сердечной недостаточности, служить лабораторным инструментом оценки эффективности терапии, прогностическим маркером возможных неблагоприятных клинических исходов и значимым критерием стратификации риска, весьма актуальны. Кардиоспецифические маркеры, включающие натрийуретические пептиды, их предшественники и высокочувствительные тропонины широко применяются в клинической практике, а необходимость в иных маркерах не имеет достаточной доказательной базы.

Гамма-глутамилтранспептидаза – фермент, локализованный на внешней стороне мембран клеток и участвующий в метаболизме глутатиона и цистеина: димерный гликопротеин (68 кДа), состоящий из 2 субъединиц – большой и малой (46 и 22 кДа). Кодирован мультигенным семейством: по меньшей мере 7 различных генов в хромосоме 22, но только 1 из них участвует в образовании функционального фермента. Гамма-глутамилтранспептидаза обнаружена во всех клетках (исключение – эритроциты). Наблюдается значительная вариабельность ее активности, которая особенно высока в тканях с секреторной и абсорбционной функцией (почки, желчные пути, кишечник и придатки яичек).

Цель обзора – представить обзор актуальных публикаций, посвященных исследованиям γ -глутамилтранспептидазы в аспекте биологического маркера сердечной недостаточности.

Материалы и методы. Представлен обзор актуальных публикаций (зарубежных и отечественных), посвященных исследованиям γ -глутамилтранспептидазы в аспекте биологического маркера сердечной недостаточности, в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Ключевые слова поиска: биологические маркеры, сердечная недостаточность, γ -глутамилтранспептидаза, biological markers, heart failure, gamma-glutamyl transpeptidase.

Результаты. Помимо клинического тестирования болезней печени, желчных путей и злоупотребления алкоголем, γ -глутамилтранспептидаза вызывает большой интерес из-за ее связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом, метаболическим синдромом и раком. В литературе найдено немного работ по ее изучению у больных с сердечной недостаточностью. Представлены данные экспериментальных и клинических исследований, указывающих на очевидную связь между γ -глутамилтранспептидазой и сердечной недостаточностью.

Патогенетический механизм возможной взаимосвязи до конца не ясен. Локализация γ -глутамилтранспептидазы в тканях с транспортной функцией привела к предположению, что она участвует в транспорте аминокислот через γ -глутамиловый цикл.

Заключение. Необходимы более глубинное понимание структуры и функции фермента и клинические исследования для определения диагностической, прогностической и, возможно, терапевтической значимости данного биологического маркера.

Ключевые слова: гамма-глутамилтранспептидаза, биологический маркер, натрийуретические пептиды, сердечная недостаточность, фракция выброса, левый желудочек, печеночные ферменты, конечная точка, смертность, госпитализация

Для цитирования: Алиева А. М., Байкова И. Е., Воронкова К. В. и др. Гамма-глутамилтранспептидаза – перспективный биологический маркер сердечной недостаточности. Клиницист 2022;16(1):К643. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-К643.

Gamma-glutamyl transpeptidase is a promising biological marker of heart failure

A.M. Alieva¹, I.E. Baykova¹, K.V. Voronkova¹, N.V. Teplova¹, L.M. Shnakhova², R.K. Valiev³, D.A. Elmurzaeva⁴, A.M. Rakhaev⁴, M.R. Kalova¹, I.G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia;

³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Entuziastov Hwy, Moscow 111123, Russia;

⁴Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173 Chernyshevsky St., Nalchik 360004, Russia

Contacts: Amina Magomedovna Alieva amisha_alieva@mail.ru

Introduction. Currently, the search and study of new biological markers that can help early diagnosis of heart failure, serve as a laboratory tool for assessing the effectiveness of therapy, be a predictive marker of possible adverse clinical outcomes and a significant criterion for risk stratification is very relevant. While cardiospecific markers, including natriuretic peptides, their precursors, and highly sensitive troponins, are widely used in clinical practice, the need to use other markers does not have sufficient evidence. aspect of a biological marker of heart failure.

Gamma-glutamyl transpeptidase is an enzyme localized on the outer side of cell membranes and involved in the metabolism of glutathione and cysteine. This enzyme is a dimeric glycoprotein (68 kDa), consisting of 2 subunits – a large and a small (46 and 22 kDa). Gamma-glutamyl transpeptidase is encoded by a multigene family consisting of at least 7 different genes located on chromosome 22; however, only 1 of these genes is involved in the formation of a functional enzyme. Gamma-glutamyl transpeptidase was found in all cells except erythrocytes. There is a significant variability in enzyme activity, which is especially high in tissues with a secretory and absorptive function, such as the kidneys, biliary tract, intestines, and epididymis.

Purpose of the review is to present an overview of current publications devoted to the study of γ -glutamyl transpeptidase in the aspect of a biological marker of heart failure.

Materials and methods. The analysis of literature sources (foreign and domestic articles) was carried out in the databases: PubMed, RSCI, MedLine, Google Scholar, Science Direct. The search was performed according to the following keywords: biological markers, heart failure, γ -glutamyl transpeptidase, biological markers, heart failure, γ -glutamyl transpeptidase.

Results. In addition to its clinical use as a test for liver disease, biliary tract disease, and alcohol abuse, γ -glutamyl transpeptidase is of great interest because of its association with cardiovascular disease, diabetes, metabolic syndrome, and cancer. In the literature available to us, we found a small number of works devoted to the study of γ -glutamyl transpeptidase in patients with heart failure. In the review, we have presented data from experimental and clinical studies indicating a clear link between γ -glutamyl transpeptidase and heart failure. The pathogenetic mechanism of the possible relationship between γ -glutamyl transpeptidase and heart failure is not completely clear. The localization of this enzyme in tissues with a transport function has led to the assumption that it is involved in the transport of amino acids through the γ -glutamyl cycle.

Conclusion. Further deeper understanding of the structure and function of the enzyme is needed, as well as future clinical studies to determine the diagnostic, prognostic and possibly therapeutic significance of this biological marker.

Keywords: gamma-glutamyl transpeptidase, biological marker, natriuretic peptides, heart failure, ejection fraction, left ventricle, hepatic enzymes, end point, mortality, hospitalization

For citation: Alieva A.M., Baykova I.E., Voronkova K.V. et al. Gamma-glutamyl transpeptidase is a promising biological marker of heart failure. *Klinitsist = The clinician* 2022;16(1):К643. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-К643.

Введение

В современном мире остаются актуальными поиск и изучение новых биологических маркеров, способствующих ранней диагностике сердечной недостаточности (СН), которые могут служить лабораторным инструментом оценки эффективности терапии, прогностическим маркером возможных неблагоприятных клинических исходов и значимым критерием стратификации риска [1].

Несмотря на то что уже идентифицированы многочисленные биомаркеры, их внедрение в клиническую практику до сих пор остается в значительной степени безуспешным. Широко применяются кардиоспецифические маркеры, включающие натрийуретические пептиды (НУП): предсердный и мозговой НУП – ANP (от англ. atrial natriuretic peptide) и BNP (от англ. brain natriuretic peptide), их предшественников – proANP и proBNP, а также высокочувствительные тропонины

hsTn (от англ. high-sensitivity troponins). Необходимость использования других маркеров не имеет достаточной доказательной базы. В настоящее время только галектин-3 (Gal-3) и растворимый ST2 рецептор (sST2) – относительно новые биологические маркеры СН, которые включены в рекомендации Американской коллегии кардиологов (ACC) и Американской кардиологической ассоциации (АНА), но важность их применения в реальной клинической практике все еще требует подтверждения [2, 3].

Цель обзора – представить обзор актуальных публикаций, посвященных исследованиям гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) в аспекте биологического маркера сердечной недостаточности.

Материалы и методы

Методология поиска источников: анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Рассматривались зарубежные и отечественные статьи, посвященные исследованиям ГГТ в аспекте биологического маркера сердечной недостаточности. Поиск проводился соответственно следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечная недостаточность, гамма-глутамилтранспептидаза, biological markers, heart failure, gamma-glutamyl transpeptidase. Обзор в основном включает описание исследований за последние 10 лет, а также ссылки на отдельные основополагающие источники, написанные в более ранний период.

Результаты и обсуждение

(ГГТ): строение и физиологические функции

Данный фермент локализован на внешней стороне мембран различных клеток. У млекопитающих ГГТ представляет собой димерный гликопротеин с молекулярной массой 68 кДа, состоящий из 2 субъединиц: большой (46 кДа) и малой (22 кДа). В зависимости от степени гликозилирования молекулярная масса ГГТ варьирует от 38 до 72 кДа для большой субъединицы и от 20 до 66 кДа – для малой [4]. Большая субъединица имеет внутриклеточную N-концевую последовательность, трансмембранный гидрофобный домен и внеклеточный домен и отвечает за крепление ГГТ на поверхности клеточной мембраны, тогда как малая субъединица содержит активный центр фермента [4]. ГГТ обнаружена во всех клетках, за исключением эритроцитов. Наблюдается значительная вариабельность активности ГГТ, которая особенно высока в тканях с секреторной и абсорбционной функцией, таких как почки, желчные пути, кишечник и придатки яичек [5]. ГГТ образуется в виде единой полипептидной цепи, которая подвергается аутопротеолитическому расщеплению на большие и малые субъединицы. Человеческая ГГТ кодируется мультигенным семейством, состоящим по меньшей мере из 7 различных генов,

расположенных в хромосоме 22; тем не менее, только 1 из этих генов участвует в образовании функциональной ГГТ [5]. Транскрипция гена контролируется несколькими промоторами. Родственные последовательности генов, которые либо нефункциональны, либо представляют собой псевдогены, обнаруживаются в хромосомах 18, 19 и 20 [5, 6]. Множественные промоторы и альтернативный сплайсинг отвечают за разнообразие молекулярных форм и тканевую специфичность. От 50 до 77 % активности ГГТ генетически детерминировано [4, 6].

Расщепление глутатиона – основного тиолового антиоксиданта у людей – наиболее важная физиологическая функция ГГТ [4, 7]. Глутатион обладает физиологическими функциями, включающими защиту от окислительного стресса, окислительно-восстановительную передачу сигналов, детоксикацию ксенобиотиков, клеточную пролиферацию, фиброгенез, метаболизм оксида азота, транспорт цистеина, метаболизм серы и апоптоз [5, 6]. Глутатион синтезируется в цитоплазме клеток, после синтеза он транспортируется из клетки и разлагается при участии ГГТ до глутаминовой основы (переносимой в воду или другие соединения, такие как аминокислоты или пептиды) и дипептид цистеинил-глицина, который дополнительно разлагается дипептидазой на свободный цистеин и глицин [6, 7]. Распад глутатиона во внеклеточном пространстве увеличивает доступность цистеина, используемого в качестве необходимого предшественника для внутриклеточного синтеза глутатиона и белков. Таким образом, ГГТ способствует поддержанию физиологических концентраций глутатиона в цитоплазме и клеточной защите от окислительного стресса. Дефицит ГГТ – крайне редкое аутомно-рецессивное заболевание, характеризующееся повышенной концентрацией глутатиона в плазме и моче и патологией центральной нервной системы [8]. Другие функции ГГТ – участие в метаболизме лейкотриенов, ксенобиотиков, а также расщепление амидной связи аминокислоты глутамината с образованием глутамата и аммония [4, 6].

Предполагается, что циркулирующая ГГТ синтезируется в основном клетками печени [5, 6]. На основе гель-фильтрационной хроматографии исследователи из Пизанского университета (University of Pisa, Италия) определили у лиц обоих полов 4 фракции ГГТ с разной молекулярной массой: большие (b-GGT), средние (m-GGT), малые (s-GGT) и свободные (f-GGT) [9]. Относительно недавнее исследование показало, что b-GGT состоит из мембранных микровезикул и служит предшественником более мелких фракций (m-GGT и s-GGT), тогда как f-GGT представляет собой свободную растворимую форму фермента [10]. Более свежие данные свидетельствуют о связи между повышением различных фракций ГГТ и конкретными заболеваниями [6], однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении. Хотя лабораторное измерение

ГГТ началось более 50 лет назад, а исследования постоянно улучшали понимание ее роли, все еще остаются вопросы относительно показаний к измерению фермента, лабораторных методов определения и референтного диапазона [6].

ГГТ и сердечная недостаточность

Помимо клинического использования в качестве теста болезней печени, желчных путей и злоупотребления алкоголем, ГГТ вызывает большой интерес из-за ее связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), сахарным диабетом, метаболическим синдромом и раком [6, 11]. В литературе найдено небольшое количество работ, посвященных изучению ГГТ у больных с СН.

Патогенетический механизм возможной взаимосвязи ГГТ и СН до конца не ясен. Локализация ГГТ в тканях с транспортной функцией привела к предположению, что фермент участвует в транспорте аминокислот через гамма-глутамиловый цикл [6].

В ряде исследований оценивалась связь ГГТ с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Работа V.M. Deursen и соавт. направлена на изучение связи уровня печеночных ферментов с гемодинамическими показателями у пациентов с СН. В период с 1 января 1989 г. по 31 декабря 2006 г. в Университетском медицинском центре Гронингена (University Medical Center Groningen, Нидерланды) сделан ретроспективный анализ историй болезни пациентов, которым проведена катетеризация правых отделов сердца. У 323 больных с СН определяли концентрации аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, ГГТ, лактатдегидрогеназы, общего и прямого билирубина, центральное венозное давление (ЦВД) и сердечный индекс (СИ). Средний возраст больных составил 53 ± 15 лет, из них 60 % – мужчины. В многофакторном анализе все функциональные пробы печени оказались связаны с ЦВД, но более высокое ЦВД – преимущественно с ГГТ ($r = 0,336, p < 0,001$) и прямым билирубином ($r = 0,370, p < 0,001$). Только повышенная активность АСТ ($r = -0,177, p < 0,01$), АЛТ ($r = -0,130, p < 0,05$) и уровень общего билирубина ($r = -0,158, p < 0,01$) показали статистически значимую корреляцию как с низким СИ, так и с повышенным ЦВД. Авторы сделали вывод, что повышенные уровни всех ферментов связаны с более высоким ЦВД, при этом только наличие повышенных концентраций АСТ, АЛТ и билирубина имеет связь с низким СИ [12].

В исследованиях G. Poelzl и соавт. с 2000 по 2007 г. проанализированы клинические и лабораторные параметры 1033 амбулаторных пациентов с СН. Конечной точкой считалась смерть от любых причин или трансплантация сердца. Повышенный уровень ГГТ отмечен у 42,9 % мужчин (ГГТ >65 Ед/л) и у 50,2 % женщин (ГГТ >38 Ед/л), что выше, чем в большой выборке здоровых людей того же пола и возраста. Концент-

рации ГГТ увеличивались в зависимости от стадии СН, согласно классификации NYHA (New York Heart Association, США), а также от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и уровня мозгового нутриента (МНУП, BNP). Конечная точка зафиксирована у 302 пациентов. По сравнению с самым низким квантилем ГГТ стратифицированные по полу отношения рисков (HR) для пациентов в наивысшем квантиле составили 2,88 (от 1,99 до 4,17) в однофакторной модели и 1,87 (от 1,28 до 2,74) в скорректированной модели ($p < 0,001$); соответствующие 5-летние кумулятивные события – 47 и 74 % соответственно. Скорректированные HR для повышенного ГГТ составили 2,9 (от 1,64 до 5,17) для пациентов I–II функционального класса (ФК) NYHA и 1,2 (от 0,75 до 2,05) для пациентов III–IV ФК NYHA ($p = 0,003$) [13].

В 2012 г. G. Poelzl и соавт. изучали клинико-лабораторные показатели у 1290 амбулаторных пациентов с СН, ФК по NYHA: I – у 25 %, II – у 47 %, III/IV – у 27 % больных (медиана ФВ ЛЖ – 29 %). Конечная точка определена как смерть от любой причины или трансплантация сердца. Результаты исследования: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин и повышение ГГТ обнаружены у 25 и 44 % больных соответственно. Нарушения функции почек и печени коррелировали с тяжестью заболевания и независимо ассоциировались с неблагоприятным исходом согласно однофакторному ($p < 0,001$) и многомерному анализам ($p = 0,012$ и $p < 0,001$ соответственно). Признаки «застоя» (одышка, утомляемость и отеки) и повышенного ЦВД послужили независимыми предикторами изменений СКФ и ГГТ. У пациентов с поражением обоих органов оценочная 5-летняя частота неблагоприятных событий составила 46 vs 25 % у пациентов с СКФ и ГГТ в нормальных диапазонах (HR = 3,12; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,33–4,18; $p < 0,001$). Ученые резюмировали, что нарушение функции почек и печени связано с функциональным статусом и плохим прогнозом у пациентов с СН легкой и средней степеней тяжести. Одновременное поражение обоих органов указывает на прогрессирование заболевания и еще больше увеличивает опасность неблагоприятных исходов. Более того, полученные данные позволяют предположить, что венозный застой – причина развития нарушений функции печени и почек у данной категории больных [14].

В исследовании профессора M. Turfan и соавт. (2014) [15] проанализирована связь между концентрацией ГГТ и внутрибольничной смертностью у пациентов с острой СН. В когорту исследования вошли 183 пациента с острой СН и ФВ ЛЖ менее 50 %. Первичная конечная точка – госпитальная летальность. Взаимосвязь между активностью ГГТ и внутрибольничной смертностью исследователи проанализировали при помощи моделей логистической регрессии с поправкой на клинические характеристики и результаты

эхокардиографии. Авторы заключили, что повышенный уровень ГГТ значительно связан с внутрибольничной летальностью (отношение шансов OR = 1,056; 95 % ДИ = 0,18–1,096; $p = 0,04$) [15].

В том же году проведено исследование, цель которого состояла в определении связи концентраций ГГТ при поступлении пациентов с острым коронарным синдромом и повторными госпитализациями из-за декомпенсации СН. Обследовано 123 больных с впервые диагностированным острым коронарным синдромом с ФВ ЛЖ менее 45 %. Пациенты наблюдались в течение 15 ± 10 мес. За период наблюдения госпитализировано 23 пациента (18,7 %). Данные ROC-анализа свидетельствуют, что точка отсечения (cut-off value) ГГТ для прогнозирования госпитализаций составила 49 Ед/л с чувствительностью 81,7 % и специфичностью 65,2 %. Повышение ГГТ более 49 Ед/л при поступлении, наличие артериальной гипертензии и гиперлипидемии, ФВ ЛЖ, дисфункция правого желудочка (ПЖ), умеренная и тяжелая митральная регургитация, уровень АЛТ и использование антиагрегантов имели прогностическое значение согласно одномерному анализу пропорциональных рисков Кокса. В многомерной модели пропорциональных рисков увеличение ГГТ более 49 Ед/л при поступлении (HR = 2,663; $p = 0,047$), наличие артериальной гипертензии (HR = 4,107; $p = 0,007$) и ФВ ЛЖ (HR = 0,911; $p = 0,002$) оказались независимыми факторами для прогнозирования декомпенсации СН, требующей госпитализации [16].

В 2016 г. S. Kunutsog и соавт. проведено исследование по оценке связи уровня ГГТ с риском СН, желудочковых аритмий (ЖА) и фибрилляции предсердий (ФП). Измерение уровней фермента выполнено в проспективной когорте из 1780 мужчин, не страдающих аритмиями и СН. В течение 22 лет произошло 222 случая возникновения СН, 56 – ЖА, 336 – ФП. Коэффициент регрессионного анализа \log_e ГГТ составил 0,68 (95 % ДИ = 0,61–0,74). Уровень ГГТ в сыворотке оказался логарифмически связан с риском развития СН, ЖА и ФП. В анализах, скорректированных с учетом установленных факторов риска, HR (95 % ДИ) для СН, ЖА и ФП на 1 стандартное отклонение (SD) более высоких базовых значений коэффициенты регрессионного анализа \log_e для ГГТ: 1,25 (1,07–1,45), 1,37 (1,04–1,80) и 1,04 (0,92–1,18) соответственно. После поправки на индивидуальную изменчивость соответствующие HR составили 1,38 (1,11–1,73), 1,58 (1,06–2,37) и 1,06 (0,88–1,27) соответственно. Эти результаты остались неизменными при анализе случаев возникновения ишемической болезни сердца и развития нарушений функции почек. В метаанализе 5 популяционных исследований (включены в этот же протокол) полностью скорректированные относительные риски для СН на 1 SD выше исходного и уровня ГГТ: 1,28 (1,20–1,35) и 1,43 (1,31–1,56) соответственно. В объединенном анализе 2 исследований соответствующие риски для ФП составили

1,09 (1,02–1,16) и 1,14 (1,03–1,25) соответственно. Авторы резюмировали, что сывороточная ГГТ логарифмически линейно связана с риском СН, ЖА и ФП [17]. Для оценки причинно-следственных связей этих результатов необходимы дальнейшие исследования.

Индийский ученый К.А. Sudharshana Murthy и его соавт. доложили результаты небольшого проспективного исследования 60 пациентов с СН. По данным авторов, BNP и фактор некроза опухоли- α (но не ГГТ, мочевая кислота и креатинкиназа-МВ) – значимые предикторы тяжести течения и исхода СН [18].

В 2019 г. китайскими врачами проведено исследование, которое направлено на оценку связи ГГТ с возникновением СН после чрескожного коронарного вмешательства. Согласно протоколу исследования, 5638 пациентов разделены на 3 группы в соответствии с тертилями фермента: 1-й тертиль (ГГТ <19,6 Ед/л; $n = 1875$), 2-й тертиль (ГГТ $\geq 19,6$ –32,9 Ед/л; $n = 1880$) и 3-й тертиль (ГГТ $\geq 32,9$ Ед/л; $n = 1883$). В течение длительного периода наблюдения зарегистрировано 165 случаев (2,9 %) развития СН. Средний срок наблюдения составил $35,9 \pm 22,6$ мес. Частота встречаемости СН в 1-м тертиле составила 62 (3,3 %), во 2-м тертиле – 38 (2,0 %), в 3-м – 65 (3,5 %) случаев. Заболеваемость СН оказалась значительно ниже во 2-м тертиле по сравнению с таковой в 1-м или 3-м тертилях ($p < 0,05$). U-образная кривая отмечена в соответствии с квантилями (%): Q1 = 3,4; Q2 = 3,0; Q3 = 1,6; Q4 = 2,9; Q5 = 3,7 ($p = 0,042$). Многомерная модель пропорциональных рисков Кокса показала, что после корректировки других факторов связь остается значимой ($p = 0,046$). Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что сывороточная ГГТ независимо связана с развитием СН после проведенного чрескожного коронарного вмешательства. Исходный уровень ГГТ в сыворотке крови ниже 19,6 или 32,9 Ед/л и выше увеличивал риск развития СН у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших данное оперативное вмешательство [19].

Заслуживают внимания данные исследования, проведенного в лаборатории патологической и молекулярной фармакологии Осацкого университета (Osaka University, Япония) и преследующего 2 цели:

- 1) изучение участия ГГТ в сердечной дисфункции, вызванной ишемией/реперфузией миокарда;
- 2) анализ эффектов препарата 2-амино-4-[[3-(карбоксиметил)фенил](метил)-фосфоно-]-бутановая кислота (GGsTop).

Препарат GGsTop – высокоэффективный, специфический и необратимый ингибитор ГГТ, не влияющий на глутамин-амидотрансферазу. С помощью аппарата Лангендорфа сердца крыс подвергались глобальной ишемии в течение 40 мин, последующая реперфузия длилась 30 мин. Активность ГГТ оказалась заметно увеличена в участках сердца, подвергшихся ишемии, и подавлялась обработкой GGsTop. Степень патологических изменений сердечных функциональных

параметров, вызванных ишемией и реперфузией, значительно уменьшилась под воздействием GGsTop. Лечение GGsTop подавляло чрезмерное высвобождение норэпинефрина, уменьшало показатели окислительного стресса в миокарде (супероксида и малонового диальдегида). Эти наблюдения демонстрируют, что повышенная активность ГГТ способствует повреждению сердца после ишемии/реперфузии миокарда, возможно, за счет высокого окислительного стресса и последующего выброса норэпинефрина. Таким образом, ингибиторы ГГТ могут использоваться в терапевтической стратегии предотвращения ишемии/реперфузии миокарда *in vivo* [20].

В Республике Корея E.J. Cho и соавт. (2020) [21] провели крупное исследование: ферменты печени, такие как АЛТ, АСТ и ГГТ, были предложены в качестве суррогатных маркеров различных ССЗ. В протокол включено 6496 271 пациент, участвовавший в 3 и более медицинских обследованиях за предыдущие 5 лет. В статистическом анализе использовались модели пропорциональных рисков Кокса, регулирующие демографические факторы, сопутствующие заболевания, артериальное давление, общий холестерин, СКФ и исходный уровень ферментов печени. Получены следующие результаты: за период наблюдения в течение 6 лет зарегистрировано 106 413 смертей (1,6 %), 53 385 случаев инфаркта миокарда (0,8 %), 65 143 случаев ФП (1,0 %) и 50 139 случаев застойной СН. Высокая вариабельность показателей АСТ, АЛТ и ГГТ оказалась связана с более значимым риском смертности от всех причин, инфарктом миокарда, ФП и ХСН. Степень ассоциации была наибольшей для вариабельности ГГТ. Для самого высокого квартиля вариабельности ГГТ, относительно самого низкого квартиля, отношения рисков (95 % ДИ) составили для смертности от всех причин 1,32 (1,28–1,35), для инфаркта миокарда – 1,16 (1,11–1,20), для ФП – 1,28 (1,18–1,38), для ХСН – 1,25 (1,20–1,30). Эти результаты не зависели от употребления алкоголя, индекса массы тела и выраженности жирового гепатоза. Анализ чувствительности продемонстрировал аналогичные результаты. Авторы констатировали, что более высокая вариабельность печеночных маркеров оказалась независимым предиктором общей летальности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [21].

В том же году французскими учеными M. Kubala и соавт. проведено исследование по оценке связи между уровнем ГГТ в сыворотке крови и ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию (CRT). Уровни ГГТ определяли перед имплантацией устройства CRT у пожилых пациентов (возраст старше 70 лет). У 80 из 138 (58 %) пациентов отмечена положительная динамика (увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение ФК СН, конечно-диастолического объема ЛЖ и длительности комплекса QRS по данным электрокардиографии). Концентрации ГГТ были выше ($81,6 \pm 69,3$ против

$54,7 \pm 49,6$ Ед/л, $p = 0,013$) у лиц, не ответивших на CRT. Уровень ГГТ был независимо связан с отсутствием ответа на CRT ($p < 0,001$, OR = 0,17; 95 % ДИ = 0,08–0,38, $p < 0,001$). Пороговое значение ГГТ ≥ 55 Ед/л оказалось высокопрогнозирующим фактором отсутствия ответа на лечение (площадь под кривой AUC = 0,65, чувствительность – 64 %, специфичность – 69 % (95 % ДИ = 0,56–0,74)). Содержание ГГТ ≥ 55 Ед/л также оказалось связано с более высоким риском госпитализации по поводу ФП (95 vs 83 %, $p = 0,024$). Уровень фермента не был связан с общей летальностью. Исследователи пришли к выводу, что более высокий уровень ГГТ служит независимым предиктором отсутствия ответа на CRT у пациентов старше 70 лет и связан с более высоким риском госпитализаций по поводу ФП. Исходные уровни фермента в сыворотке крови не влияли на смертность пожилых пациентов, подвергшихся CRT [22].

В 2021 г. в Бельгии проведено исследование J. Voegaert и соавт. по оценке правожелудочковой СН (ПЖ СН) у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) с помощью магнитно-резонансной релаксометрии печени. Авторы предположили, что увеличенное время расслабления печени, измеренное при сердечно-сосудистом магнитном резонансе, отражающее пассивный застой в печени, может быть ценным маркером для оценки ХСН. Когорта исследования состояла из пациентов с ДКМП с дисфункцией ЛЖ (ФВ < 35 %, $n = 48$) и без дисфункции ПЖ ($n = 46$), определяемой как ФВ ПЖ, менее 35 и более 45 % соответственно, а также контрольной группы ($n = 40$). Анализировали интенсивность сигналов печени (T1, T2) и внеклеточный объем (ECV) печени. Пациенты с ДКМП и ПЖ СН имели более высокие значения С-реактивного белка, тропонина I и предшественника мозгового НУП (NT-proBNP) и худшие функциональные параметры ЛЖ, чем пациенты с ДКМП без ПЖ СН (все $p < 0,001$). Значения T1, T2 и ECV печени были значительно выше у пациентов с ДКМП и ПЖ СН по сравнению с пациентами с ДКМП без ПЖ СН и контрольной группой. Значения T1: 675 ± 88 vs 538 ± 39 и 540 ± 34 мс соответственно. Показатели T2: 54 ± 8 vs 45 ± 5 и 46 ± 4 мс соответственно. Данные по ECV: 36 ± 7 vs 29 ± 4 и 30 ± 3 % соответственно (все $p < 0,001$). Отмечено, что ГГТ умеренно, но статистически значимо коррелировала с нативным T1 ($r^2 = 0,34$), T2 ($r^2 = 0,27$) и ECV печени ($r^2 = 0,23$) (все $p < 0,001$). Давление в правом предсердии использовали в качестве суррогатной меры ПЖ СН (давление в правом предсердии более 5 мм рт. ст.), интенсивность сигнала T1 показала при ROC-анализе самую высокую площадь под кривой (0,906), значительно выше, чем ECV (0,813), ГГТ (0,806), T2 (0,797), общий билирубин (0,737) и щелочная фосфатаза (0,561) ($p = 0,04$). Значение T1, равное 617 мс, показало чувствительность 79,5 % и специфичность 91,0 % для выявления ПЖ СН [23].

В настоящее время в зарубежном и отечественном научном арсенале находится большое количество современных биологических маркеров, дающих понимание патогенеза СН, активности систем нейрорегуляции, выраженности повреждения миокарда, аспектов течения воспалительных процессов и формирования фиброзной ткани в сердце, особенностей поражения других органов и систем человеческого организма. Ключевым стало внедрение в широкую клиническую практику определения концентрации НУП, используемых в качестве маркеров для диагностической и прогностической оценки пациентов с ХСН [24]. Оценка BNP и NT-proBNP – «золотой стандарт» для диагностики СН и прогнозирования ее течения, однако ограничения, обусловленные достаточно высокой стоимостью лабораторного анализа, влиянием многих факторов на показатели маркеров, а также неоднозначность пороговых уровней и низкая информативность при СН с сохраненной ФВ ЛЖ диктуют необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и более специфичных биомаркеров.

Данные крупных исследований убедительно свидетельствуют о существовании связи повышенной активности ГГТ с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, застойной СН, аритмией сердца и смертностью, связанной с ССЗ [6]. В обзоре

представлены данные экспериментальных и клинических исследований, указывающих на очевидную связь между ГГТ и СН. Высказано предположение, что ГГТ, по-видимому, соответствует критериям R.S. Vasan [25] как биологический маркер повышенного сердечно-сосудистого риска [26]. Однако сложная связь повышения концентрации фермента с факторами риска ССЗ и сопутствующими заболеваниями, особенно с болезнями печени, поднимает серьезные вопросы относительно прямой его роли в патофизиологических звеньях ССЗ или причинно-следственной связи между ним и ССЗ. Относительно недавние данные свидетельствуют о том, что добавление ГГТ к общепринятым факторам риска не улучшило прогноз риска смертности от ССЗ [27–29].

Заключение

Таким образом, на данном этапе остается открытым ключевой вопрос, играет ли ГГТ прямую роль в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний или это эпифеномен сосуществующих факторов риска и сопутствующих заболеваний. Необходимо более глубинное понимание структуры и функции ГГТ, а также клинические исследования для определения диагностической, прогностической и, возможно, терапевтической значимости данного биологического маркера.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Архив внутренней медицины 2018;8(5):333–45. [Aliyeva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T. et al. Clinical significance of the determination of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archive of Internal Medicine 2018;8(5): 333–45. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.
- Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А. и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Терапевтический архив 2019;91(9):145–9. [Aliyeva A.M., Baykova I.E., Kislyakov V.A. et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2019;91(9):145–9. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000226.
- Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. Consilium Medicum 2021;23(6):522–6. [Aliyeva A.M., Pinchuk T.V., Almazova I.I. et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. Consilium Medicum 2021;23(6):522–6. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200606.
- Castellano I., Merlino A. γ -Glutamyltranspeptidases: sequence, structure, biochemical properties, and biotechnological applications. Cell Mol Life Sci 2012;69(20):3381–94. DOI: 10.1007/s00018-012-0988-3.
- Castellano I., Merlino A. Gamma-glutamyl transpeptidases: structure and function. Springer, Basel, 2013. 57 p. DOI: 10.1007/978-3-0348-0682-4.
- Ndrepepa G., Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. Ann Transl Med 2016;4(24):481. DOI: 10.21037/atm.2016.12.27.
- Kunutsor S.K. Gamma-glutamyltransferase – friend or foe within? Liver Int 2016;36(12):1723–34. PMID: 27512925. DOI: 10.1111/liv.13221.
- Ristoff E., Larsson A. Patients with genetic defects in the gamma-glutamyl cycle. Chem Biol Interact 1998;(111, 112):113–21. PMID: 9679548. DOI: 10.1016/S0009-2797(97)00155-5.
- Franzini M., Bramanti E., Ottaviano V. et al. A high-performance gel filtration chromatography method for γ -glutamyltransferase fraction analysis. Anal Biochem 2008;374(1):1–6. PMID: 18023410. DOI: 10.1016/j.ab.2007.10.025.
- Fornaciari I., Fierabracci V., Corti A. et al. Gamma-glutamyltransferase fractions in human plasma and bile: characteristic and biogenesis. PLoS One 2014;9(2):e88532. PMID: 24533101. DOI: 10.1371/journal.pone.0088532.
- Neuman M.G., Malnick S., Chertin L. Gamma glutamyl transferase – an underestimated marker for cardiovascular disease and the metabolic syndrome. J Pharm Pharm Sci 2020;23(1):65–74. PMID: 32310756. DOI: 10.18433/jpps30923.
- van Deursen V.M., Damman K., Hillege H.L. et al. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. J Card Fail 2010;16(1):84–90. PMID: 20123323. DOI: 10.1016/j.cardfail.2009.08.002.

13. Poelzl G., Eberl C., Achrainger H. et al. Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2(4):294–302. PMID: 19808352. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.826735.
14. Poelzl G., Michael E., von der Heide A. et al. Concomitant renal and hepatic dysfunctions in chronic heart failure: clinical implications and prognostic significance *Eur J Intern Med* 2013;24(2):177–82. PMID: 23266236. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.11.009.
15. Turfan M., Tasal A., Erdogan E. et al. Serum gamma-glutamyl transferase levels and in-hospital mortality in patients with acute heart failure. *Kardiol Pol* 2014;72(8):735–9. PMID: 24526562. DOI: 10.5603/KP.a2014.0048.
16. Sarikaya S., Aydin G., Yucel H. et al. Usefulness of admission gamma-glutamyltransferase level for predicting new-onset heart failure in patients with acute coronary syndrome with left ventricular systolic dysfunction. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014;42(3):236–44. PMID: 24769815. DOI: 10.5543/tkda.2014.27547.
17. Kunutsor S.K., Laukkanen J.A., Bluemke D.A. et al. Baseline and long-term gamma-glutamyltransferase, heart failure and cardiac arrhythmias in middle-aged Finnish men: Prospective study and pooled analysis of published evidence. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(13):1354–62. PMID: 27084895. DOI: 10.1177/2047487316644086.
18. Sudharshana Murthy K.A., Ashoka H.G., Aparna A.N. Evaluation and comparison of biomarkers in heart failure. *Indian Heart J* 2016;68(1):S22–8. PMID: 27056649. DOI: 10.1016/j.ihj.2015.09.003.
19. Zheng Y.Y., Wu T.T., Chen Y. et al. Moderate serum γ -glutamyl transferase level is beneficial for heart failure after percutaneous coronary intervention. *Metab Syndr Relat Disord* 2019;17(5):266–71. PMID: 30990355. DOI: 10.1089/met.2019.0009.
20. Koyama T., Tsubota A., Sawano T. et al. Involvement of γ -Glutamyl Transpeptidase in Ischemia/Reperfusion-Induced Cardiac Dysfunction in Isolated Rat Hearts. *Biol Pharm Bull* 2019;42(11):1947–52. PMID: 31685777. DOI: 10.1248/bpb.b19-00434.
21. Cho E.J., Han K., Lee S.P. et al. Liver enzyme variability and risk of heart disease and mortality: A nationwide population-based study. *Liver Int* 2020;40(6):1292–302. PMID: 32153096. DOI: 10.1111/liv.14432.
22. Kubala M., Hermida A., Buiciuc O. et al. Effect of serum γ -glutamyltransferase and albumin levels on the response to cardiac resynchronization therapy in the elderly. *J Geriatr Cardiol* 2020;17(6):313–20. PMID: 32670361. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.06.003.
23. Bogaert J., Symons R., Rafouli-Stergiou P. et al. Assessment of right-sided heart failure in patients with dilated cardiomyopathy using magnetic resonance relaxometry of the liver. *Am J Cardiol* 2021;149:103–11. PMID: 33762175. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.03.012.
24. Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2020;60(4):101–8. [Gasparyan A.Zh., Shlevkov N.B., Skvortsov A.A. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya = Cardiology* 2020;60(4):101–8. (In Russ.)]. PMID: 32394864. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n487.
25. Vasan R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: Molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113(19):2335–62. PMID: 16702488. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570.
26. Mason J.E., Starke R.D., van Kirk J.E. Gamma-glutamyl transferase: A novel cardiovascular risk biomarker. *Prev Cardiol* 2010;13(1):36–41. PMID: 20021625. DOI: 10.1111/j.1751-7141.2009.00054.x.
27. Kunutsor S.K., Bakker S.J.L., Kootstra-Ros J.E. et al. Circulating gamma glutamyltransferase and prediction of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2015;238(2):356–64. PMID: 25552688. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.045.
28. Ndrepepa G., Braun S., Schunkert H. et al. Gamma-glutamyl transferase and prognosis in patients with coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2016;452:155–60. DOI: 10.1016/j.cca.2015.11.013.
29. Kengne A.P., Czernichow S., Stamatakis E. et al. Gamma-glutamyltransferase and risk of cardiovascular disease mortality in people with and without diabetes: Pooling of three British Health Surveys. *J Hepatol* 2012;57(5):1083–9. PMID: 22796154. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.034.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

А.М. Алиева: разработка концепции и дизайна исследования, литературный обзор, написание статьи;

И.Е. Байкова: написание статьи, литературный обзор;

К.В. Воронкова: научная консультация;

Н.В. Теплова: научная консультация;

Л.М. Шнахова: научное редактирование статьи;

Р.К. Валиев: литературный обзор, научное редактирование статьи;

Д.А. Эльмурзаева: научное редактирование статьи;

А.М. Рахаев: научная консультация;

М.Р. Калова: литературный обзор;

И.Г. Никитин: научное редактирование статьи, утверждение финального варианта статьи.

Authors' contributions

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

A.M. Alieva: research idea and design of the study, literature review, article writing;

I.E. Baykova: article writing, literature review;

K.V. Voronkova: scientific consultation;

N.V. Teplova: scientific consultation;

L.M. Shnakhova: scientific editing of the article;

R.K. Valiev: literature review, scientific editing of the article;

D.A. Elmurzaeva: scientific editing of the article;

A.M. Rakhaev: scientific consultation;

M.R. Kalova: literature review;

I.G. Nikitin: scientific editing of the article, approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Алиева / A.M. Alieva: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>
И.Е. Байкова / I.E. Baykova: <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>
К.В. Воронкова / K.V. Voronkova: <https://orcid.org/0000-0003-1111-6378>
Н.В. Теплова / N.V. Teplova: <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>
Л.М. Шнахова / L.M. Shnakhova: <https://orcid.org/0000-0003-3000-0987>
Р.К. Валиев / R.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>
Д.А. Эльмурзаева / D.A. Elmurzaeva: <https://orcid.org/0000-0002-5640-6638>
А.М. Рахаев / A.M. Rakhaev: <https://orcid.org/0000-0001-9601-1174>
М.Р. Калова / M.R. Kalova: <https://orcid.org/0000-0002-8949-4523>
И.Г. Никитин / I.G. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.
Conflict of interests. The authors declare that this work, its theme, subject matter and content do not affect competing interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was conducted without sponsorship.