

На правах рукописи

Шепель Руслан Николаевич

**АНАЛИЗ УРОВНЯ МАРКЕРОВ АНГИОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.05 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва, 2022

Работа выполнена в отделе фундаментальных и прикладных аспектов ожирения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор

Драпкина Оксана Михайловна

Официальные оппоненты:

Главный научный сотрудник отдела
амбулаторных, лечебно-диагностических технологий
НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «НМИЦ кардиологии
им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России,
д.м.н., профессор

Агеев Фаиль Таипович

Заведующая отделом возраст-ассоциированных
заболеваний обособленного подразделения ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова» Медицинского научно-
образовательного центра (МНОЦ МГУ), д.м.н., доцент

Орлова Яна Артуровна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Защита состоится «23» июня 2022 г. в г. Москве на заседании диссертационного совета ПДС
0300.004, при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул.
Вавилова, д. 61; ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ»)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ
ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-
Маклая, д. 6

Автореферат разослан «____» 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.004
кандидат медицинских наук, доцент

Шаваров Андрей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Высокая распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ее неблагоприятный прогноз в большинстве стран пока остаются нерешенными проблемами, имеющими не только медицинские, но и социальные последствия, связанные с существенными расходами здравоохранения. Согласно крупным эпидемиологическим исследованиям, выполненным в Российской Федерации (ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-АГ), распространенность ХСН в нашей стране превышает таковую в мире и достигает 7% (Фомин И.В. и др., 2016; Бадин Ю.В. и др., 2017), а заболеваемость характеризуется неуклонным ростом (Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др., 2006).

Предполагается, что наличие метаболического синдрома (МС) независимо связано с развитием ХСН и ее осложнений. В ходе большого числа проспективных исследований было установлено, что у больных с МС в несколько раз увеличивается риск развития ХСН. Отдельные авторы отмечают более тяжелое течение ХСН у больных с МС по сравнению с больными без МС. По данным опроса, у таких пациентов статистически значимо хуже показатели качества жизни (Галявич А.С. и др., 2005). Многочисленные исследования показали, что ожирение является фактором риска развития ХСН. Хотя концепция ассоциированного с ожирением повреждения миокарда была описана ранее, сильная независимая связь между ожирением, индексом массы тела (ИМТ) и ХСН была установлена лишь недавно. Несмотря на то, что ожирение достаточно хорошо изучено как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), убедительных доказательств тому, что ожирение является фактором неблагоприятного течения ХСН, к настоящему моменту не получено. «Парадокс ожирения», подробно описанный в многочисленных исследованиях, демонстрирует своеобразный протективный феномен у пациентов с ХСН.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о преобладании ишемии миокарда среди причин развития ХСН (до 70% случаев) (Islam M.S., 2018; Мареев В.Ю. и др. 2018). Изучение адаптивных процессов в ишемизированном миокарде показало, что ангиогенез служит основой многих физиологических и патологических процессов. Данные некоторых экспериментальных исследований показали, что активация ангиогенеза может обладать потенциальным терапевтическим эффектом в ишемизированных тканях (Carmeliet P., 2005). Среди основных факторов, активирующих ангиогенез, выделяют сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A), пентраксин-3 (PTX-3) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β). Ряд исследований свидетельствует о связи между уровнем этих маркеров ангиогенеза и ХСН. VEGF является индуцируемым гипоксией ангиогенным фактором, ответственным за поддержание кислородного гомеостаза в миокарде. VEGF представляет собой ангиогенную

молекулу, которая поддерживает вазодилатацию и стимулирует образование новых кровеносных сосудов (Ferrara N., 1999). В крупных клинических исследованиях высокий уровень PTX-3 был связан с более высоким риском смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу декомпенсации ХСН (Latini R. et al., 2012). Оценка биологической активности TGF- β в миокарде у пациентов с ХСН, обусловленной ишемией или дилатационной кардиомиопатией, и в контрольной группе лиц без ХСН показала, что уровень TGF- β был значительно повышен в основных группах в сравнении с контрольной (Khan S. et al., 2014).

Вопросы о компенсаторных механизмах при повреждении миокарда, наблюдавшихся при ХСН у пациентов с МС, представляют научный и клинический интерес. Однако исследования, посвященные изучению изменения уровней всех трех маркеров у пациентов с ХСН и МС, отсутствуют. Учитывая высокую распространенность МС не только в общей популяции, но и в популяции пациентов с ХСН, изучение этой проблемы является весьма актуальным.

Цель исследования

Повышение эффективности комплексной диагностики пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II-IV функционального класса и метаболическим синдромом с применением маркеров ангиогенеза (VEGF-A, TGF- β , PTX-3).

Задачи исследования

1. Выявить особенности клинической картины хронической сердечной недостаточности у пациентов с метаболическим синдромом.
2. Определить уровни VEGF-A, TGF- β и PTX-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом.
3. Изучить возможные корреляционные связи между тяжестью течения хронической сердечной недостаточности и уровнем маркеров ангиогенеза у пациентов с метаболическим синдромом.
4. Выявить ассоциацию тяжести течения хронической сердечной недостаточности с уровнем маркеров ангиогенеза у пациентов без метаболического синдрома.
5. Определить возможные корреляционные связи между уровнями маркеров ангиогенеза и фенотипами хронической сердечной недостаточности.

Научная новизна

Впервые определены отрезные точки уровней маркеров ангиогенеза в зависимости от фенотипа хронической сердечной недостаточности: для пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка – TGF- β $\geq 7,2$ нг/мл и PTX-3 ≥ 55 нг/мл; для пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка – VEGF-A > 195 нг/мл. Впервые определен уровень TGF- β (> 8 нг/мл) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим

синдромом. Впервые установлено, что уровень TGF- β у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II–IV функционального класса при сочетании с метаболическим синдромом значимо ($p=0,017$) выше, чем у пациентов без метаболического синдрома. Впервые показано, что уровень VEGF-A ассоциирован с тяжестью хронической сердечной недостаточности у пациентов без метаболического синдрома, в то время как уровень PTX-3 связан с меньшей фракцией выброса левого желудочка, большим баллом по шкале оценки клинического состояния и меньшей дистанцией теста с 6-минутной ходьбой вне зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении для уточнения тяжести ХСН ишемического генеза, поскольку указывают на возможность применения VEGF-A и PTX-3 в качестве дополнительных маркеров тяжести ХСН вне зависимости от наличия у пациента МС. Результаты работы подтверждают необходимость дифференцированного применения TGF- β у пациентов с ХСН и МС, вследствие ассоциированного с МС дополнительного повышения этого маркера ангиогенеза.

Методология и методы исследования

Работа представляет собой наблюдательное исследование с изучением маркеров ангиогенеза. Использовался комплекс аналитических, клинических, инструментальных, лабораторных методов. Основные методы – эхокардиография (ЭхоКГ), количественное определение VEGF-A, TGF- β , PTX-3 методом иммуноферментного анализа (ИФА). В основу методологии легли принципы доказательной медицины. Базой для определения объекта, цели и задач исследования, составления плана диссертационной работы и выбора комплекса диагностических методик стали результаты анализа и синтеза данных о результатах более ранних научных работ, посвященных исследованию маркеров ангиогенеза. Для решения поставленных задач использовался комплекс общенаучных методов в сочетании со специальными лабораторными методами, основными из которых являлись исследования концентрации маркеров ангиогенеза в сыворотке крови. Статистическая обработка полученных результатов проводилась на основании принципов медицинской статистики с использованием современного программного обеспечения.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II–IV функционального класса и метаболическим синдромом чаще отмечаются отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, увеличение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов и размеров левого желудочка, уменьшение фракции выброса левого желудочка по сравнению с пациентами без метаболического синдрома.

2. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II–IV функционального класса отмечается связь между уровнем трансформирующего фактора роста-β и наличием метаболического синдрома, в то время как связь эндотелиального фактора роста-А и пентраксина-3 с наличием метаболического синдрома не выявляется. Для пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка отмечается повышение уровня трансформирующего фактора роста β >7,2 нг/мл и пентраксина-3 – >55 нг/мл, с промежуточной и низкой фракцией выброса левого желудочка - сосудистого эндотелиального фактора роста А более 200 и 195 нг/мл, соответственно.

Внедрение в практику

Материалы диссертационного исследования по определению взаимосвязи компонентов МС и ХСН внедрены в работу клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность диссертационной работы подтверждена достаточным по количеству клиническим материалом ($n=180$), объективными методами обследования (в том числе - специфичными для пациентов с ХСН опросниками и тестами), современными лабораторно-инструментальными методами исследования, включающими оценку фундаментальных маркеров ангиогенеза, которые позволили получить статистически значимые результаты, обосновывающие научную новизну, практическую значимость, выводы и практические рекомендации по итогам работы.

Личный вклад автора

Организация и проведение всех этапов исследования: разработка протокола; анализ первичной медицинской документации; проведение общего осмотра пациентов; организация проведения инструментальных и лабораторных методов обследования, в том числе направление на биобанкирование крови; обработка данных и формирование сводной базы; статистический анализ; подготовка статей и докладов на научных конференциях по результатам диссертационного исследования.

Апробация материалов диссертации

Апробация материалов диссертации состоялась 16 марта 2022 г. на заседании аprobационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (протокол №49/1 от 16.03.2022 г.). Основные положения исследования представлены на XXVII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2020).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе в том числе 9 в изданиях, цитируемых в международных базах Scopus/WoS. Опубликованы тезисы на

Международной научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2020).

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 111 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, состоящего из 22 отечественных и 182 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 2 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Одномоментное когортное сравнительное исследование выполнено на базе клинических отделений стационара ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. В исследовании приняли участие 180 пациентов в возрасте 30–85 лет с ХСН ишемического генеза II–IV функционального класса (ФК). Они были разделены на группы: 90 пациентов с МС и 90 пациентов без МС. Протокол исследования, образцы первичной медицинской документации и информированное согласие были одобрены независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины старше 18 лет, являющиеся гражданами Российской Федерации, проживающие в г. Москве или в Московской области.
2. Наличие ХСН ишемического генеза II–IV ФК (NYHA).
3. Наличие или отсутствие МС в соответствии с основными критериями на момент включения в исследование для набора равного числа больных в исследуемые группы.
4. Подписание информированного добровольного согласия на участие в клиническом исследовании, обработку персональных данных и биобанкирование крови.

Критерии невключения:

1. Женщины в период беременности, раннего послеродового периода, лактации.
2. Сведения по данным анамнеза о наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами в течение последних 12 мес.
3. Злоупотребление алкоголем (≥ 8 баллов по тесту идентификации расстройств, связанных с употреблением алкоголя AUDIT).
4. Психические и неврологические заболевания с частичной или полной утратой дееспособности (по данным анамнеза).
5. Заболевания соединительной ткани.

6. Онкологические заболевания.
7. Гематологические заболевания.
8. Клапанные пороки сердца.
9. Некоронарогенные заболевания миокарда.
10. Сахарный диабет (СД).

Диагностика МС проводилась в соответствии с Рекомендациями экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению МС (2-й пересмотр, 2009 г.). Диагностика ХСН проводилась в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2016 г. Ишемический генез ХСН, являющийся критерием включения пациентов в исследование, верифицировался на основании наличия перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе давностью более 1 мес.

Сбор демографических данных и анамнеза включал информацию о поле, возрасте, медицинском анамнезе (перенесенные операции, заболевания и травмы, фармакологический, аллергологический, наследственный анамнез, статус курения, объем принимаемой медикаментозной терапии). Общий врачебный осмотр включал оценку общего состояния пациента, состояния кожных покровов, костно-мышечного аппарата, лимфатических узлов, щитовидной железы, верхних дыхательных путей и легких, сердца, сосудов, органов брюшной полости, почек, антропометрию. Оценка основных показателей жизнедеятельности состояла из определения температуры тела в подмышечной впадине, измерения систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), определение частоты пульса, сердечных сокращений (ЧСС) и дыхательных движений (ЧДД) за 1 минуту. Антропометрия включала измерение роста, массы тела, ИМТ, окружности талии и бедер (ОТ и ОБ).

ФК ХСН устанавливался в соответствии с классификацией сердечной недостаточности, предложенной NYHA. Для стандартизации и повышения объективности определения ФК ХСН использовался тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Оценка тяжести клинических проявлений ХСН проводилась при помощи шкалы оценки клинического статуса (ШОКС).

Каждому участнику исследования был присвоен уникальный сквозной буквенно-цифровой индекс, который использовался на всех этапах работы и маркировал контейнеры с биологическим материалом. Пробы крови брали из периферической вены утром после 12-часового голодания. Часть образцов использовалась для биохимического анализа крови, оценки N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Другую часть полученных образцов плазмы биобанковали и хранили при -70 °C до проведения анализа маркеров ангиогенеза.

Биохимические исследования были выполнены на иммунохимическом анализаторе

ABBOTT ARCHITECT i2000SR (США) по методикам, рекомендованным производителями реагентов. Для количественного определения NT-proBNP методом ИФА были использованы наборы реагентов NT-proBNP ELISA (Biomedica Immunoassays, Австрия). Иммунохимическое исследование включало определение VEGF-A, PTX-3 и TGF-β в сыворотке крови пациентов методом твердофазного ИФА (ELISA). Использовались стандартные наборы реагентов фирмы Bender MedSystems GmbH. Регистрация электрокардиограммы проводилась по стандартной методике на 12-канальном регистраторе FUKUDA Schiller. Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковой системе Philips Medical Systems IE-33 (Германия) секторным датчиком S 5-1 с частотой излучения 2,5 МГц по стандартному протоколу (рисунок 1).

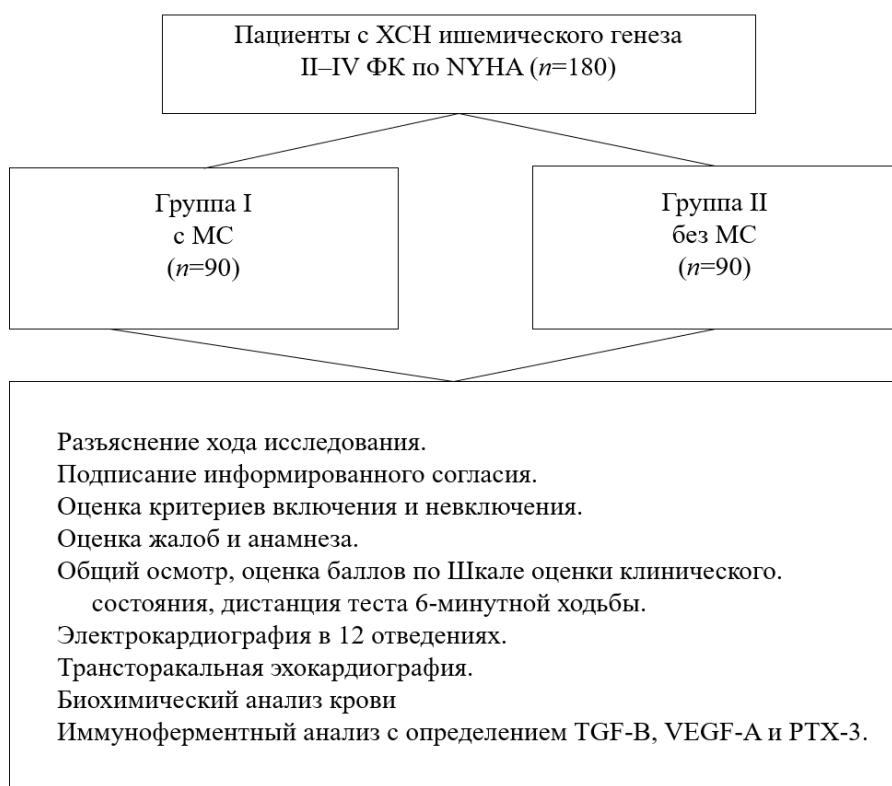


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Статистический анализ

Для выполнения статистического анализа использовались программные пакеты Microsoft Office Excel, STATISTICA 10.0 (Statsoft, USA). Соответствие распределения количественных данных нормальному определялось с использованием критерия Шапиро–Уилка. Результаты описательной статистики представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей [Me (25%; 75%)], при описании количественных данных, распределение которых не соответствует нормальному, среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при распределении, приближенном к нормальному, и доли (%) при описании качественных параметров. Для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Спирмена.

Для сравнения нескольких зависимых выборок использовали непараметрический критерий Фридмана. Для сравнения нескольких независимых выборок использовали непараметрический критерий Крускала–Уоллиса. Для выявления эффективных диагностических точек отсечения исследуемых показателей использовали ROC-анализ. Для оценки ассоциаций между количественными показателями антропометрических параметров, лабораторными биохимическими параметрами, маркерами ангиогенеза, ФВ ЛЖ и различными событиями проведен однофакторный регрессионный анализ в модели логистической регрессии. Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%. ROC-кривые (ROC – Receive Operative Curve) использовались для расчета порогового значения для показателей, сочетание оптимальных значений специфичности и чувствительности выбирались для представленных значимых показателей. Модель считалась хорошего/среднего качества при $p<0,05$ и площади под ROC-кривой $>0,6–0,7$.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-анамнестические, инструментальные и лабораторные данные пациентов исследованных групп.

Всего в исследовании приняли участие 180 пациентов – 99 мужчин (55,0%) и 81 женщина (45,0%). В соответствии с дизайном исследования выборка пациентов состояла из двух групп: I группа – 90 пациентов с МС; II группа – 90 пациентов без МС. Клинические характеристики пациентов в сравниваемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	Пациенты с МС (n=90)	Пациенты без МС (n=90)	p
Возраст, лет	56 (46;63)	59 (51;70)	0,498
Мужской пол, n (%)	54 (60)	45 (50)	0,118
Курение, n (%)	21 (23)	24 (27)	0,486
Рост, см	170 (164;176)	174 (166;180)	0,062
Масса тела, кг	88 (80;99)	74 (70;80)	0,001
ИМТ, кг/м ²	30,4 (27,9;35)	24,5 (23;27)	0,001
Ожирение, n (%), в т.ч.:			
– I степени	52 (58)	13 (14)	0,001
– II степени	28 (31)	9 (10)	
– III степени	19 (21)	2 (2)	
	5 (6)	2 (2)	

Абдоминальное ожирение, <i>n</i> (%)	90 (100)	56 (62)	0,001
ОТ, см	102 (96;110)	91 (86;94)	0,001
ОБ, см	105 (99;110)	96 (92;98)	0,001
ОТ/ОБ	0,98 (0,94;1)	0,94 (0,9;0,97)	0,001
АГ, <i>n</i> (%)	34 (38)	22 (24)	0,045
ФП, <i>n</i> (%)	20 (22)	24 (27)	0,103
САД на левой руке, мм рт.ст.	131 (125;140)	130 (120;132)	0,129
ДАД на левой руке, мм рт.ст.	80 (80;86)	80 (80;86)	0,289
САД на правой руке, мм рт.ст.	130 (125;140)	128 (120;132)	0,101
ДАД на правой руке, мм рт.ст.	80 (80;86)	81 (80;86)	0,158
ЧСС в минуту	64 (61;66)	63 (60;68)	0,880
ЧДД в минуту	16 (16;17)	16 (16;17)	0,106
Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ, <i>n</i> (%)	45 (50)	31 (34)	0,025
Отягощенный семейный анамнез по ожирению, <i>n</i> (%)	24 (27)	16 (18)	0,129

Примечание: данные для количественных признаков указаны в виде *Me* (25%;75%)

Обращает на себя внимание, что медианы значений ОТ и ОБ были выше в группе, сочетающей ХСН и МС. Кроме того, роль анамнеза ССЗ у кровных родственников была достоверно выше в группе пациентов с МС, а артериальная гипертония (АГ) как фактор риска и ассоциированное состояние значимо чаще отмечалась в группе пациентов с МС.

По тяжести ХСН, оцененной в ходе ТШХ, ШОКС и ФК NYHA, группы пациентов были сопоставимы. Сравнение лекарственной терапии проводили путем анализа основных классов лекарственных препаратов: β-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов к ангиотензину II, antagonистов кальция, препаратов ацетилсалициловой кислоты, клопидогrela, диуретиков, статинов. Наибольшее число участников с МС и без него соответственно регулярно принимали статины (52 и 50%), иАПФ (45 и 52%), β-адреноблокаторы (41 и 50%). Показатели среди участников не имели достоверных различий между группами. По данным биохимического обследования в группе пациентов с МС определялись значимо ($p=0,001$) более высокие значения уровня глюкозы (6,0 (5,4;6,7)

ммоль/л), чем у пациентов без МС (5,0 (4,7;5,2) ммоль/л). Остальные оцененные биохимические показатели, включая NT-проБНР, были сопоставимы у пациентов исследуемых групп.

Известно, что в некоторых случаях гипергликемия может возникать при ХСН как реакция на дисфункцию миокарда без ранее известного СД, а нарушенная толерантность к глюкозе рассматривается в качестве предиктора неблагоприятного исхода. Наши данные подтверждают, что гипергликемия сама по себе, а не только в аспекте СД, является важным независимым фактором риска развития ХСН. Повышенный уровень глюкозы и даже ее пограничный уровень должны рассматриваться как фактор риска и предиктор формирования ХСН даже в отсутствие СД. Это обосновывает актуальность обязательной оценки уровня глюкозы у пациентов с ХСН, независимо от значения ФВ ЛЖ.

Трансторакальная ЭхоКГ позволила определить, что статистически значимые различия отмечались в группах только по линейным и объемным параметрам ЛЖ, которые оказались выше в группе пациентов с МС. Исключение составило значение ФВ ЛЖ, которое было выше у пациентов без МС (таблица 2). Остальные параметры ЭхоКГ были сопоставимы.

Таблица 2 - Параметры внутрисердечной гемодинамики у пациентов исследуемых групп

Показатель	Пациенты с МС (n=90)	Пациенты без МС (n=90)	p
КДР ЛЖ, см	5,6 (5,3;6,1)	5,5 (5,1;6)	0,024
КСР ЛЖ, см	4,4 (3,6;5)	4,0 (3,4;4,6)	0,006
КДО ЛЖ, мл	153 (135;187)	147 (123;180)	0,024
КСО ЛЖ, мл	87 (54;118)	72 (66;84)	0,006
ФВ ЛЖ, %	43,1±9,8	47,9±10,1	0,039
Пациенты с ФВ ЛЖ <40%, n (%)	36 (40)	35 (39)	1,0
Пациенты с ФВ ЛЖ 40–49%, n (%)	35 (39)	39 (43)	0,666
Пациенты с ФВ ЛЖ ≥50%, n (%)	19 (21)	16 (18)	0,721

Примечание: данные для количественных признаков с распределением, отличным от нормального, представлены в виде Me (25%; 75%), с нормальным распределением в виде M±SD.

Взаимосвязь между уровнем TGF-β и тяжестью ХСН у пациентов с МС и без МС

У пациентов с ХСН можно наблюдать различные формы ремоделирования ЛЖ. В данном исследовании мы выделили связь МС с особенностями структурных изменений

миокарда, показав, что дилатация ЛЖ является важным эхокардиографическим критерием изменений, характерных для ХСН. Эти данные позволяют предположить, что нарушения метаболических процессов, таких как гипергликемия и липотоксичность, могут иметь больший вклад в формирование структурного миокардиального повреждения.

Проведенный ИФА фундаментальных маркеров (таблица 3) выявил более высокие значения TGF- β в группе пациентов с МС в сравнении с теми, кто не имел МС [5,2 (4; 7,8) и 4,4 (3,6; 5,9) нг/мл, $p=0,017$ соответственно].

Таблица 3 - Уровни маркеров ангиогенеза у пациентов исследуемых групп

Показатель	Пациенты с МС (n=90)	Пациенты без МС (n=90)	<i>p</i>
VEGF-A, нг/мл	248 (174;341)	235 (163;328)	0,524
TGF- β , нг/мл	5,2 (4;7,8)	4,4 (3,6;5,9)	0,017
PTX-3, нг/мл	79 (53;169)	98 (54;152)	0,924

Примечание: данные для количественных признаков указаны в виде Me (25%;75%).

С целью определения отрезных точек маркеров ангиогенеза, ассоциированных с наличием МС, был проведен ROC-анализ (таблица 4). Маркером, ассоциированным с МС, среди изученной выборки является TGF- β . Уровень этого маркера более 8 нг/мл ассоциирован с МС и является высокоспецифичным критерием (рисунок 2).

Таблица 4 - Уровни маркеров ангиогенеза, ассоциированные с наличием метаболического синдрома

Параметр	AUC (ДИ)	<i>p</i>	Отрезная точка	Чувствительность, %	Специфичность, %
VEGF-A	0,526 (0,456–0,595)	0,525	>265	44,2	66,7
TGF- β	0,596 (0,526–0,663)	0,014	>8	24,2	96,7
PTX-3	0,496 (0,427–0,566)	0,924	>178	23,3	90,0

Примечание: AUC – площадь под кривой.

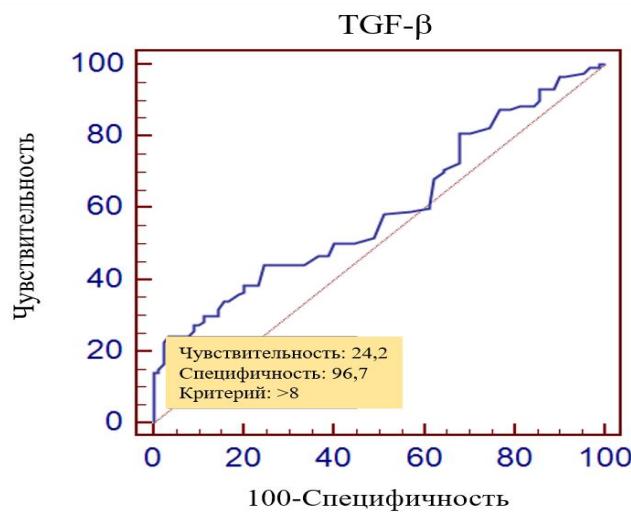


Рисунок 2 - Связь уровня TGF- β с наличием метаболического синдрома

Также нами выполнено определение корреляционных связей между уровнем TGF- β и показателями течения ХСН (таблица 5).

Таблица 5 - Связь клинических и лабораторно-инструментальных показателей с уровнем TGF- β у пациентов исследуемых групп

Показатель	Пациенты с МС (n=90)	Пациенты без МС (n=90)
Дистанция ТШХ, м	-0,256*	-0,363*
Балл по ШОКС	0,168*	0,245*
ОТ, см	0,188*	-0,014
ОБ, см	0,167*	-0,107
САД слева, мм рт.ст.	-0,220*	-0,234*
САД справа, мм рт.ст.	-0,112*	-0,180*
Креатинин, мкмоль/л	0,145	0,114*
NT-proBNP, нг/мл	0,176	0,196*
ЛП размер 1, см	0,117*	0,176*
МЖП, см	0,213*	0,265*
ЗСЛЖ, см	0,189*	0,198*

Примечание: * $p<0,05$.

Согласно полученным результатам, более высокий уровень TGF- β был ассоциирован с тяжестью ХСН, выражавшейся в большем балле по ШОКС, меньшей дистанции ТШХ и более высоком уровне NT-proBNP (у пациентов без МС). Отмечена обратная корреляционная связь уровня TGF- β со значением САД, которая может быть объяснена неблагоприятным

прогностическим значением артериальной гипотонии, входящей в оценку по ШОКС. При дополнительном анализе корреляции TGF- β с отдельными пунктами ШОКС выявлена связь уровня TGF- β с наличием одышки и отеков в обеих группах ($p<0,05$). Также отмечена корреляционная связь TGF- β с утолщением межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ и дилатацией левого предсердия в обеих группах ($p<0,05$). Данные показатели являются косвенным признаком фиброза миокарда и отражают профибротическое действие TGF- β . Отсутствие статистически значимой корреляционной связи уровня TGF- β с NT-proBNP у пациентов с ХСН и МС может быть обусловлено влиянием ожирения на уровень NT-proBNP. Не выявлено значимых различий уровня TGF- β в зависимости от величины ФВ ЛЖ, что указывает на существенную роль кардиального фиброза в формировании ХСН вне зависимости от величины ФВ ЛЖ.

Таким образом, более высокий уровень TGF- β ассоциирован с большей тяжестью ХСН. Поскольку TGF- β является не только маркером, но и ключевым медиатором фиброза, можно предположить, что снижение уровня TGF- β свидетельствует о его вовлеченности в изменения миокарда у пациентов с ХСН. Это в свою очередь обуславливает необходимость поиска и оценки соответствующих терапевтических подходов.

В группе пациентов с МС дополнительно прослеживалась корреляционная связь уровня TGF- β с ОТ, ОБ, отношением ОТ/ОБ ($p<0,05$), но не с показателями ИМТ, глюкозы и липидного обмена, что подтверждает предложенную связь более высокого уровня TGF- β в группе пациентов, имеющих МС, с выраженной абдоминальной ожирением, являющегося фактором сердечно-сосудистого риска. Также определена слабая прямая корреляционная связь TGF- β с уровнем креатинина в группе пациентов без МС ($r=0,114$, $p=0,043$), что, по-видимому, связано с участием TGF- β в процессе формирования не только кардиального, но и ренального фиброза. Полученные данные имеют важное научное значение.

Взаимосвязь между уровнем VEGF-A и тяжестью ХСН у пациентов с МС и без МС

Каких-либо статистически значимых различий между средними уровнями VEGF-A у пациентов с МС и без него выявлено не было (табл. 3). У пациентов с ХСН в отсутствие МС отмечена обратная корреляционная связь VEGF-A с числом баллов по ШОКС ($r=-0,173$, $p<0,05$), а также прямая связь с ФВ ЛЖ ($r=0,226$, $p<0,05$). Таким образом, сниженный уровень VEGF-A ассоциирован с более тяжелой формой ХСН и сниженной систолической функцией сердца. У пациентов с ХСН в сочетании с МС указанные корреляционные связи отсутствовали; в то же время установлена прямая корреляционная связь VEGF-A с уровнем глюкозы ($r=0,176$, $p=0,009$).

Взаимосвязь между уровнем PTX-3 и тяжестью ХСН у пациентов с МС и без МС

Значимых различий между средними уровнями VEGF-A у пациентов с МС и без него выявлено не было (табл. 3). Согласно полученным результатам, уровень PTX-3 в обеих группах показал статистически значимую корреляционную связь с величиной ФВ ЛЖ ($r=-0,281, p=0,004$ в группе с МС, $r=-0,187, p=0,014$ в группе без МС) и размером левого предсердия ($r=0,198, p=0,026$ в группе с МС, $r=0,192, p=0,034$ в группе без МС), а также с большим числом баллов по ШОКС ($r=0,246, p=0,034$ в группе с МС, $r=0,232, p=0,028$ в группе без МС) и меньшей дистанцией в ТШХ ($r=-0,297, p=0,041$ в группе с МС, $r=-0,196, p=0,036$ в группе без МС). При дополнительном анализе на корреляционные связи с отдельными пунктами ШОКС в группе без МС выявлена достоверная связь уровня PTX-3 с наличием одышки ($r=0,135, p=0,029$), отеков ($r=0,175, p=0,013$) и положением в постели ($r=0,126, p=0,043$).

Маркеры ангиогенеза при различном фенотипе ХСН (таблица 6)

Трансторакальная ЭхоКГ позволила определить, что 74 (41,1%) пациента имели ФВ ЛЖ = 40–49%, у 71 (39,4%) пациента данный показатель оказался <40%.

Для группы пациентов с ХСН-сФВ отмечена ассоциация с повышением TGF- $\beta \geq 7,2$ нг/мл ($p=0,011$). Пороговый уровень PTX-3 ≥ 55 нг/мл с высокой степенью достоверности ($p=0,001$) ассоциирован с развитием ХСН-сФВ. Для фенотипа ХСН-пФВ определены пороговые значения VEGF-A, TGF- β и PTX-3, которые не достигали уровня статистической значимости, однако отмечена четкая тенденция повышения VEGF-A >200 нг/мл ($p=0,052$). Для пациентов с низкой фракцией выброса определено статистически значимое пороговое значение VEGF-A >195 нг/мл ($p=0,001$), ассоциированное с низкой фракцией выброса ЛЖ (таблица 6).

Таблица 6 - Уровни маркеров ангиогенеза, связанные со снижением ФВ ЛЖ

Параметр р	AUC (ДИ)	p	Отрезная точка	Чувствительность, %, %	Специфичность, %
<i>ФВ >50%</i>					
VEGF-A	0,554 (0,484– 0,622)	0,324	>341	78,3	36,7
TGF- β	0,646 (0,577– 0,711)	0,011	$\geq 7,2$	82,2	46,7
PTX-3	0,719 (0,653– 0,779)	0,001	≥ 55	79,4	66,7
<i>ФВ ЛЖ 40–49%</i>					
VEGF-A	0,698 (0,566–	0,052	≥ 200	88,8	50,9

	0,808)				
TGF-β	0,552 (0,414– 0,690)	0,473	≥6,3	56,0	60,0
PTX-3	0,64 (0,50–0,77)	0,094	≥44	66,7	73,8
<i>ФВ ЛЖ <40%</i>					
VEGF-A	0,677 (0,609– 0,739)	0,001	>195	55,0	76,0
TGF-β	0,524 (0,454– 0,593)	0,566	≥6,7	88,3	32,7
PTX-3	0,572 (0,502– 0,640)	0,075	≥53	93,3	32,0

Примечание: AUC – площадь под кривой.

Таким образом, полученные результаты показали, что наличие ХСН, особенно в сочетании с МС, характеризуется неблагоприятными отклонениями профиля маркеров ангиогенеза. Использование выявленных закономерностей позволит персонализировать подходы к вопросам определения тактики лечения, своевременно определять группы риска развития неблагоприятных исходов, требующие дополнительного мониторинга, лабораторных и инструментальных обследований.

Выводы

1. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II–IV функционального класса и метаболическим синдромом достоверно чаще выявлялись отягощенный наследственный сердечно-сосудистый анамнез (50%, $p=0,025$); отмечалось более выраженное увеличение конечно-диастолического объема и размера левого желудочка ($p=0,024$), конечно-sistолического объема и размера левого желудочка ($p=0,006$), уменьшение фракции выброса левого желудочка ($p=0,039$) по сравнению с пациентами без метаболического синдрома.

2. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II–IV функционального класса с метаболическим синдромом уровень трансформирующего фактора роста-β значимо ($p=0,017$) выше (5,2 нг/мл), чем у пациентов без метаболического синдрома (4,4 нг/мл). Уровень трансформирующего фактора роста β >8 нг/мл достоверно ($p=0,014$) ассоциирован с наличием метаболического синдрома. Не выявлено значимых различий в уровне сосудистого эндотелиального фактора роста А (248 и 235 нг/мл; $p=0,524$) и пентраксина-3 (79 и 98 нг/мл; $p=0,924$) у пациентов с наличием и отсутствием метаболического синдрома. соответственно.

3. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II–IV функционального класса как с наличием, так и с отсутствием метаболического синдрома более высокий уровень трансформирующего фактора роста- β ассоциирован с большей суммой баллов по шкале оценки клинического состояния ($r=0,168$ и $r=0,245$; $p<0,05$), меньшей дистанцией теста с 6-минутной ходьбой ($r= - 0,256$ и $r= - 0,363$; $p<0,05$) и более выраженным утолщением миокарда межжелудочковой перегородки ($r=0,213$ и $r=0,265$; $p<0,05$) и задней стенки левого желудочка ($r=0,189$ и $r=0,198$; $p<0,05$). У пациентов с метаболическим синдромом повышение уровня трансформирующего фактора роста β достоверно ($p<0,05$) связано с увеличением окружности талии и окружности бедер.

4. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II–IV функционального класса и метаболическим синдромом выявлена достоверная корреляционная связь ($r=0,176$; $p<0,05$) уровня сосудистого эндотелиального фактора роста A с повышением уровня глюкозы.

5. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью как с наличием, так и с отсутствием метаболического синдрома повышение уровня пентраксина-3 связано с меньшей фракцией выброса левого желудочка ($r= - 0,281$, $p=0,004$ и $r= - 0,187$, $p=0,014$) и дистанцией теста с 6-минутной ходьбой ($r= - 0,297$, $p=0,041$ и $r= - 0,196$, $p=0,036$), а также с увеличением размера левого предсердия ($r=0,198$, $p=0,026$ и $r=0,192$, $p=0,034$) и суммы баллов по шкале оценки клинического состояния ($r=0,246$, $p=0,034$ и $r=0,232$, $p=0,028$).

6. Для пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка отмечена значимая ассоциация с повышением уровней трансформирующего фактора роста $\beta \geq 7,2$ нг/мл ($p=0,011$) и пентраксина-3 ≥ 55 нг/мл ($p=0,001$), при наличии промежуточного значения фракции выброса левого желудочка выявлена четкая тенденция ($p=0,052$) повышения уровня сосудистого эндотелиального фактора роста A >200 нг/мл, при низкой фракции выброса левого желудочка определено значимое ($p=0,001$) повышение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста A >195 нг/мл.

Практические рекомендации

1. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II–IV функционального класса в сочетании с метаболическим синдромом уровни трансформирующего фактора роста β и пентраксина-3 рекомендовано использовать в качестве дополнительных маркеров оценки тяжести хронической сердечной недостаточности.

2. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II–IV функционального класса при отсутствии метаболического синдрома сосудистый эндотелиальный фактор роста A может использоваться в качестве маркера, отражающего тяжесть хронической сердечной недостаточности.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Принимая во внимание высокую распространенность ХСН и МС, а также неблагоприятный прогноз у пациентов с этой патологией, дальнейшее изучение прогностической значимости маркеров ангиогенеза (VEGF-A, TGF- β и PTX-3) представляет собой перспективное направление, целью которого является разработка подходов к таргетной стратификации риска неблагоприятного течения как изолированной ХСН, так и в ассоциации с МС.

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Шепель, Р.Н. Новые векторы в диагностике метаболического синдрома: оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, пентраксина-3 и трансформирующего фактора роста бета / Р.Н. Шепель, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – N 18 (6). – С. 57–61.
2. Шепель, Р.Н. Ангиогенез у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: фокус на эндотелиальный фактор роста сосудов, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета / Р.Н. Шепель, О.М. Драпкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – N 16 (3). – С. 439–448.
3. Шепель, Р.Н. Анализ уровня пентраксина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II—IV функциональных классов и метаболическим синдромом / Р.Н. Шепель, О.М. Драпкина, Е.С. Булгакова, Л.Э. Васильева, Б.Б. Шойбонов, В.А. Выгодин, М.С. Покровская // Профилактическая медицина. – 2020. – N 23 (5). – С. 124–431.
4. Шепель, Р.Н. Уровни маркеров ангиогенеза у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности / Р.Н. Шепель, О.М. Драпкина, // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – N 21 (3). – С. 3230.
5. Драпкина, О.М. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний / О.М. Драпкина, С.О. Елиашевич, Р.Н. Шепель // Российский кардиологический журнал. – 2016. – N 6. – С. 73–79.
6. Драпкина, О.М. Толщина эпикардиального жира - «визитная карточка» метаболического синдрома / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель, Т.А. Деева // Ожирение и метаболизм. – 2018. – N 15 (2). – С. 29–34.
7. Драпкина, О.М. Натрийуретические пептиды: новые задачи - новые решения / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель, О.Н. Джоева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – N 20 (7) – С. 106–112.
8. Шальнова, С.А. Антропометрические индексы и их связь с ишемической болезнью сердца / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Г.А. Муромцева, Ю.А. Баланова, А.Э. Имаева, А.В. Капустина, С.Е. Евстифеева, Р.Н. Шепель, О.П. Ротарь, С.В. Недогода, А.А. Шабунова, Т.М. Черных, С.В. Романчук, Е.В. Индукаева, Ю.И. Гринштейн, Р.А. Либис, Д.В. Дупляков, И.А. Трубачева, А.Ю. Ефанов, Г.В. Толпаров, Н.В. Кулакова, Е.В. Шляхто, С.А. Бойцов, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – N 17 (3). – С. 11–16.

9. Драпкина, О.М. Основные антропометрические индексы и сахарный диабет 2 типа в российской популяции / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель, С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Ю.А. Баланова, С.Е. Евстифеева, Ю.В. Жернакова, А.Э. Имаева, А.В. Капустина, Г.А. Муромцева, О.П. Ротарь, Е.В. Шляхто, С.А. Бойцов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – N 14(5). – С. 725–732.

Материалы конференций

10. Шепель, Р.Н. Анализ уровня пентраксина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II–IV функционального класса и метаболическим синдромом / Р.Н. Шепель, О.М. Драпкина, Е.С. Булгакова, Л.Э. Васильева, Б.Б. Шойбонов, В.А. Выгодин, М.С. Покровская // Профилактическая медицина. Материалы Международной научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» – Москва, 2020. – N 5(2). – С. 64.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUDIT	тест идентификации расстройств, связанных с употреблением алкоголя (Alcohol Use Disorder Identification Test)
NYHA	Нью-Йоркская ассоциация сердца
NT-proBNP	N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида
PTX-3	пентраксин-3
TGF-β	трансформирующий фактор роста β
VEGF	сосудистый эндотелиальный фактор роста
АГ	артериальная гипертония
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
ДАД	диастолическое артериальное давление
ИМТ	индекс массы тела
ИФА	иммуноферментный анализ
КДО	конечно-диастолический объем
КДР	конечно-диастолический размер
КСО	конечно-sistолический объем
КСР	конечно-sistолический размер
ЛЖ	левый желудочек
мм рт.ст.	миллиметры ртутного столба
МС	метаболический синдром
ФГБУ «НМИЦ ТПМ»	Федеральное государственное бюджетное учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Минздрава России	
ОБ	окружность бедер
ОТ	окружность талии
САД	sistолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТШХ	тест 6-минутной ходьбы
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХСН-сФВ	хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ХСН-пФВ	хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса
ХСН-нФВ	хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
ЧДД	частота дыхательных движений
ЧСС	частота сердечных сокращений
ШОКС	шкала оценки клинического статуса
ЭхоКГ	эхокардиография

Шепель Руслан Николаевич (Российская Федерация)

Анализ уровня маркеров ангиогенеза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

Всего в исследовании приняли участие 180 пациентов – 99 мужчин (55,0%) и 81 женщина (45,0%). В соответствии с дизайном исследования выборка пациентов состояла из двух групп: I группа – 90 пациентов с МС; II группа – 90 пациентов без МС. У пациентов с ХСН ишемического генеза II–IV функционального класса по NYHA с МС уровень TGF- β значимо ($p=0,017$) выше (5,2 нг/мл), чем у пациентов без МС (4,4 нг/мл). Уровень TGF- β >8 нг/мл достоверно ($p=0,014$) ассоциирован с наличием МС. Кроме того, у пациентов той же клинической группы TGF- β ассоциирован с большей суммой баллов по ШОКС, меньшей дистанцией теста с 6-минутной ходьбой и более выраженным утолщением миокарда МЖП и ЗС ЛЖ, а VEGF-A ассоциирован с повышением уровня глюкозы. У пациентов с МС, у которых выявлено повышение уровня TGF- β , обнаружена достоверная корреляционная связь с увеличением окружности талии и бедер связь с увеличением окружности талии и окружности бедер. У пациентов с ХСН как с МС, так и без МС, повышение уровня PTX-3 связано с меньшей ФВ ЛЖ, дистанцией теста с 6-минутной ходьбой, с увеличением размера левого предсердия и суммой баллов по ШОКС. Для пациентов с ХСН-сФВ ЛЖ отмечена значимая ассоциация с повышением TGF- β $\geq 7,2$ нг/мл ($p=0,011$) и PTX-3 ≥ 55 нг/мл ($p=0,001$). У пациентов с ХСН-нФВ ЛЖ определено значимое ($p=0,001$) повышение уровня VEGF-A >195 нг/мл.

Shepel Ruslan (Russian Federation)

Analysis of the level of angiogenesis markers in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome

A total of 180 patients participated in the study – 99 men (55.0%) and 81 women (45.0%). According to the study design, the patient cohort consisted of two groups: group I – 90 patients with MS; group II – 90 patients without MS. In patients with NYHA class II–IV ischemic CHF and MS, the level of TGF- β is significantly ($p=0.017$) higher (5.2 ng/ml) than in patients without MS (4.4 ng/ml). The level of TGF- β >8 ng/ml is significantly ($p=0.014$) associated with the presence of MS. In addition, in patients of the same clinical group, TGF- β is associated with higher results of SHOKS score, a shorter distance in a 6-minute walk test and increased thickness of LV septum and posterior wall, and VEGF-A is associated with increased glucose levels. In patients with MS who had increased level of TGF- β , the results revealed a significant correlation with increased waist and hip circumference. In patients with CHF and both with and without MS, increased PTX-3 levels are associated with a lower LV EF, shorter distance in a 6-minute walk test, an increase in left atrial size and SHOKS score results. For patients with HF-pEF, there was a significant association with an increase in TGF- β ≥ 7.2 ng/ml ($p=0.011$) and PTX-3 ≥ 55 ng/ml ($p=0.001$). A significant ($p=0.001$) increase in VEGF-A level >195 ng/ml was determined in patients with HF-rFF.