

Бернс Светлана Александровна, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения ФГНБУ “НИИ КПССЗ”.
Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.
E-mail: svberns@yandex.ru.

Шмидт Евгения Александровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения ФГНБУ “НИИ КПССЗ”.
Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.
E-mail: e.a.shmidt@mail.ru.

УДК 616.12-008.1; 616-092

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ СЫВОРОТОЧНОГО УРОВНЯ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО РОСТОВОГО ФАКТОРА β С КЛИНИКО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ И ЛАБОРАТОРНЫМИ МАРКЕРАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

А.М. Бойко^{1,2}, В.С. Шурупов², Т.Е. Суслова², В.В. Рябов^{1,2,3}

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Сибирский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт кардиологии”, Томск

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования “Национальный исследовательский Томский государственный университет”

E-mail: Boiko94baseityncaragesec@mail.ru

CORRELATION OF SERUM LEVELS OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR β WITH CLINICAL, INSTRUMENTAL AND LABORATORY MARKERS OF CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

А.М. Boiko^{1,2}, V.S. Shurupov², T.E. Suslova², V.V. Ryabov^{1,2,3}

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Cardiology”, Tomsk

³National Research Tomsk State University

Несмотря на наличие множества биомаркеров, до сих пор не найден “золотой стандарт”, который мог бы служить достоверным инструментом для мониторинга эффективности фармакотерапии, ранней диагностики заболевания, прогноза его клинических исходов и играть важную роль в стратификации риска пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСН СФВ ЛЖ). Цель: изучить корреляционные взаимосвязи сыровоточного уровня трансформирующего ростового фактора β (TGF- β 1) с клинико-инструментальными и лабораторными маркерами ХСН СФВ ЛЖ. Материал и методы. Выполнено клинико-патофизиологическое исследование 27 пациентов с ХСН СФВ ЛЖ. Результаты. Выявлены корреляционные взаимосвязи с массой миокарда ЛЖ, толщиной межжелудочковой перегородки, а также с сыровоточным уровнем тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) и матричной металлопротеиназы 3 (MMP-3). Множественный регрессионный анализ показал наличие взаимосвязи TGF- β 1 и TIMP-1. Обнаружена взаимосвязь сыровоточного уровня TGF- β с клинико-инструментальными показателями гипертрофии миокарда, а также с сыровоточным уровнем TIMP-1 и MMP-3 у больных ХСН СФВ ЛЖ.

Ключевые слова: сохраненная фракция выброса левого желудочка, биомаркеры, трансформирующий ростовой фактор β .

Despite the presence of multiple biomarkers, no “gold standard” has been identified yet to serve as a reliable tool for pharmacotherapy effectiveness monitoring, early diagnosis, clinical outcome prognosis, and risk stratification of patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) of the left ventricle. Goal: The goal of the study was to investigate correlations of the levels of serum transforming growth factor β (TGF- β 1) with clinical, instrumental, and laboratory markers of HFpEF. Materials and Methods. This clinical and pathophysiological study comprised 27 patients with HFpEF. Results. Correlation relationships were found for left ventricular myocardial mass, intraventricular septum thickness, serum level of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1), and serum level of matrix metalloproteinase 3 (MMP-3). Multiple regression analysis demonstrated the presence of a relationship between TGF- β 1 and TIMP-1. The study revealed relationships of serum TGF- β level with clinical and instrumental indicators of myocardial hypertrophy and serum levels of TIMP-1 and MMP-3 in patients with HFpEF.

Key words: HFpEF, biomarkers, TGF- β 1.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ [1]. Эпидемиологические исследования, выполненные в Российской Федерации в течение последних 10 лет, в частности ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН, свидетельствуют о том, что распространенность составляет 7% среди населения нашей страны [2]. Выявлено, что у пациентов с вновь диагностированной ХСН в 43–54% случаев имеется сохраненная систолическая функция ЛЖ [3]. ХСН СФВ ЛЖ – это сложный клинко-патологический синдром, многие аспекты которого на данный момент не изучены. Продолжается поиск новых биомаркеров ХСН, которые могут служить инструментом для мониторинга эффективности фармакотерапии, ранней диагностики заболевания, прогноза его клинических исходов и играть важную роль в стратификации риска пациентов.

Трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β 1) – это новый перспективный биологический маркер семейства цитокинов, отражающий миокардиальный стресс, участвующий в регуляции дифференцировки клеток и реконструкции миокарда. Его могут продуцировать многие клетки, в том числе кардиомиоциты, в ответ на метаболический стресс. TGF- β 1 является независимым предиктором гипертрофии миокарда ЛЖ. Ввиду того, что гипертрофия и интерстициальный фиброз миокарда ЛЖ, как правило, выявляются при гистологическом исследовании миокарда больных ХСН СФВ ЛЖ, повышение уровня TGF- β 1 в крови может отражать тяжесть заболевания у данной категории пациентов.

Цель: изучить корреляционные взаимосвязи сыровоточного уровня TGF- β 1 с клинко-инструментальными и лабораторными маркерами ХСН СФВ ЛЖ.

Материал и методы

Обследование и лечение больных проводилось на базе отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии (Томск). Было выполнено клинко-патологическое исследование. Критерии включения:

1. Мужчины и женщины через 1 год после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.
2. Наличие ХСН СФВ ЛЖ $\geq 45\%$. В исследование включено 27 пациентов, основные характеристики данных пациентов представлены в таблице 1.

Определяли сыровоточные значения лабораторных маркеров: мозговой натрийуретический пептид (BNP), N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), предшественник предсердного натрийуретического пептида (proANP), карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа (CTP), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (FGFb), матриксную металлопротеиназу 3 (MMP-3), карбокситерминальный телопептид коллагена I типа (CTT), тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (TIMP-1), матриксную металлопротеиназу 9 (MMP-9), тканевой ингибитор металлопротеиназ-2 (TIMP-2), матриксную металлопротеиназу 2 (MMP-2),

Таблица 1

Клинко-анамнестическая характеристика обследованных пациентов

Клинческие показатели	Количественная характеристика показателей, $M \pm SD$
Возраст, годы	65,8 $\pm$ 8,6
Мужчины/женщины, n (%)	14 (51,9%)/13 (48,1%)
Площадь поверхности тела, m^2	1,9 $\pm$ 0,2
АГ, n (%)	24 (88,9%)
Сахарный диабет, n (%)	7 (25,9%)
ИМ в анамнезе, n (%)	27 (100%)
ФК I/II/III n (%)	29,63%/37,04%/33,33%
КДО ЛЖ, мл	102,4 $\pm$ 44,1
КСО ЛЖ, мл	48,0 $\pm$ 24,6
ФВ ЛЖ, %	52,7 $\pm$ 5,8
TGF- β 1, pg/ml	10073,52 $\pm$ 12378,8
BNP, pg/ml	121,9074 $\pm$ 105,2

предшественник матриксной металлопротеиназы-1 (proMMP-1), сульфатированные глюкозаминогликаны (sGAG), фактор некроза опухоли (TNF α), ИЛ-1 β (IL-1 β), С-реактивный белок (CRP), Эластин (Elastin), трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β 1), ИЛ-10 (IL-10), галектин-3 (Galectin-3). Исследование проводилось конкурентным иммуноферментным методом (ELISA) стандартными наборами реактивов.

Проведено эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), трансторакальное исследование на ультразвуковой системе “Vivid E9, GE Healthcare”. Все измерения осуществлялись не менее чем в трех сердечных циклах, полученные данные усреднялись. ЭхоКГ выполнялась в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии [4], а также по стандартным методикам, изложенным в руководствах по эхокардиографии. Подробная клинко-инструментальная характеристика обследованных больных описана нами ранее [5, 6]. Анализ данных осуществлялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA for WINDOWS, version 10 фирмы “Stat Soft, Inc”. Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Оценка взаимосвязей между парами количественных показателей проводилась с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). Множественный регрессионный анализ проводился методом использования пошаговых процедур. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

У обследованных больных установлены множественные корреляционные взаимосвязи сыровоточного уровня TGF- β 1 с клинко-лабораторными и инструментальными маркерами ХСН СФВ ЛЖ. Результаты анализа представлены в таблице 2.

Далее для выявления независимого влияния на содержание TGF- β 1 сыровотке крови составлено уравнение множественного регрессионного анализа. В анализ включали показатели, показавшие наличие линейной связи с сыровоточным уровнем TGF- β 1 (табл. 3).

Таблица 2

Коэффициенты корреляции сыровоточного уровня TGF- β 1 с клинико-лабораторными и инструментальными маркерами ХСН СФВ ЛЖ

Показатели	R	p
Тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (TIMP-1)	0,5	0,008477
Толщина задней стенки ЛЖ	0,43	0,026532
Толщина межжелудочковой перегородки	0,39	0,045336
Матриксная металлопротеиназа 3 (MMP-3)	0,42	0,033148
Масса миокарда ЛЖ	0,4	0,044483

Таблица 3

Результаты множественного регрессионного анализа

Multiple R	df	F	p
0,69933862	5,20	3,828930	0,013507
Показатели	b	p	
Тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (TIMP-1)	0,404879	0,032250	
Толщина задней стенки ЛЖ	0,163384	0,498919	
Толщина межжелудочковой перегородки	0,150414	0,592216	
Матриксная металлопротеиназа 3 (MMP-3)	0,217020	0,225307	
Масса миокарда ЛЖ	0,158792	0,488975	

При проведении множественного регрессионного анализа методом использования пошаговых процедур было установлено, что значение тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) обладает взаимосвязью со значением сыровоточного уровня TGF- β 1.

Таким образом, не была установлена значимая корреляционная связь между TGF- β 1 и BNP, являющимся “золотым стандартом” определения ХСН [7], хотя по результатам исследования Y. Izumiya с соавт. выявлены положительные корреляционные связи TGF- β 1 и BNP у пациентов с ХСН СФВ ЛЖ [8]. Вместе с тем результаты недавно выполненных исследований [9–12] свидетельствуют о том, что содержание в крови BNP значительно выше у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, чем у пациентов с СН СФВ ЛЖ. Нами было выявлено, что у пациентов с ХСН СФВ ЛЖ сыровоточный уровень TGF- β 1 достоверно коррелирует со значениями толщины задней стенки ЛЖ, массы миокарда ЛЖ и толщины межжелудочковой перегородки, а также с сыровоточным уровнем тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) и матриксной металлопротеиназы 3 (MMP-3) у больных ХСН СФВ ЛЖ. В данной работе не были установлены корреляционные взаимосвязи TGF- β 1 с массой миокарда ЛЖ, индексом массы миокарда ЛЖ, соотношением Е и А (Е/А), объемом левого предсердия, что не согласуется с данными обсервационного исследования DIAST-CHF [13].

Выводы

Обнаружена взаимосвязь сыровоточного уровня трансформирующего ростового фактора β с клинико-инструментальными показателями гипертрофии миокарда, в частности с такими, как толщина задней стенки ЛЖ,

масса миокарда ЛЖ и толщина межжелудочковой перегородки, а также с сыровоточным уровнем тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) и матриксной металлопротеиназы 3 (MMP-3) у больных ХСН СФВ ЛЖ.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №16-04-01268 и программы повышения конкурентоспособности Томского государственного университета. Работа ведется на базе Томского регионального центра коллективного пользования научным оборудованием при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России в рамках Соглашения 14.594.21.0001 (RFMEFI59414X0001).

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс] // Информационный бюллетень № 317 Январь 2015 г. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (дата обращения: 29.12.2015).
2. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечн. недостат. – 2013 – Т. 14(7). – С. 379–472.
3. Марков В.А., Рябов В.В., Вышков Е.В. и др. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации. – Томск: STT, 2014. – 244 с.
4. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28(1). – P. 1–39.
5. Ryabov V., Kravchenko E., Suslova T. Circulating Matrix Metalloproteinases, Tissue Inhibitors, Natriuretic peptides, and Rigidity of the Great Arteries in Patients with HFpEF in 12 Month after Myocardial Infarction // Advanced Materials Research. – 2015. – Vol. 1085. – P. 406–413.
6. Ryabov V., Shurupov V., Suslova T., Markov V. Arterial stiffness in patients with heart failure and preserved ejection fraction 12 months after myocardial infarction // Polski Przegląd Kardiologiczny. – 2012. – Vol. 14, No. 3. – P. 165–172.
7. Базаева Е.В., Мясников Р.П., Метельская В.А. и др. Диагностическая значимость биологических маркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка // Сердечн. недостат. – 2015. – Т. 16(1). – С. 43–51.
8. Izumiya Y., Hanatani S., Kimura Y. et al. Growth Differentiation Factor-15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction // Can. J. Cardiol. – 2014 Mar. – Vol. 30(3). – P. 338–344.
9. Hsieh E.M., Grau-Sepulveda M.V., Hernandez A.F. et al. Relationship between sex, ejection fraction, and B-type natriuretic peptide levels in patients hospitalized with heart failure and associations with in hospital outcomes: findings from the get with the Guideline-Heart Failure Registry // Am. Heart J. – 2013, Dec. – Vol. 166(6). – P. 1063–1071.
10. De Denus S., Lavoie J., Ducharme A. et al. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction // Can. J. Cardiol. – 2012 Jan-Feb. – Vol. 28(1). – P. 62–68.
11. Mason J.M., Hacock H.C., Close H. et al. Utility of biomarkers in the differential diagnosis of heart failure in older people: findings from the Heart Failure in Care Homes (HFinCH) diagnostic accuracy study // PloS One. – 2013. – Vol. 8(1). – P. e535560.

12. Andrea R., Falces C., Sanchis L. et al. Diagnosis of heart failure with preserved or reduced ejection fraction in a one-stop clinic // *Aten Primaria*. – 2013 Apr. – Vol. 45(4). – P. 184–192.
13. Stahrenberg R., Edelmann F., Mende M. et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010, Dec. – Vol. 12(12). – P. 1309–1316.

Поступила 19.02.2016

Сведения об авторах

Бойко Александр Михайлович, студент 4-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: Boiko94baseityncaragesec@mail.ru.

Шурупов Владимир Сергеевич, канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии.

Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

E-mail: shurupov81@mail.ru.

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии.

Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

E-mail: tes@cardio/tomsk.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии, ведущий научный сотрудник Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ТГУ, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская 111а; 634050, г. Томск, пр. Ленина 36; 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

УДК 616.12-008.46:616.379-008.64

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

М.А. Косивцова

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: marinalekcandrovna@yandex.ru

FEATURES OF MICROCIRCULATORY DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS

M.A. Kosivtsova

Volgograd State Medical University

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа в патогенезе поражения органов-мишеней важнейшую роль играют микроциркуляторные нарушения. Цель исследования: изучить особенности микроциркуляции у больных ХСН и СД 2-го типа путем лазерной доплеровской флоуметрии. Установлена большая доля спастического типа микроциркуляции у больных с ХСН и СД 2-го типа по сравнению с группой пациентов с изолированной ХСН, где преобладал гиперемический тип. Более высокие показатели перфузии периферических тканей наблюдались у пациентов с изолированным течением ХСН. При оценке вклада различных компонентов в формирование определенного типа микроциркуляции отмечена большая роль нейrogenного компонента у пациентов, страдающих ХСН и СД 2-го типа. У больных ХСН без сопутствующего СД преобладала роль миогенного и в меньшей степени – эндотелиального компонента.

Ключевые слова: микроциркуляция, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа.

In patients with chronic heart failure (CHF) and type 2 diabetes mellitus (T2DM), a crucial role in the pathogenesis of the damage of target organs is assigned to microcirculatory disturbances. The study set out to explore the features of microcirculation in patients with CHF and T2DM by means of laser Doppler flowmetry. The study demonstrated a greater proportion of the spastic type of microcirculation in patients with CHF and T2DM as compared with the group of patients with CHF alone, where the hyperemic type prevailed. Higher indicators of perfusion in peripheral tissues were observed in patients with chronic heart failure alone. When assessing the contribution of various components to the development of