

Тепляков А. Т.¹, Березикова Е. Н.², Шилов С. Н.², Гракова Е. В.¹, Торим Ю. Ю.¹, Ефремов А. В.², Сафронов И. Д.², Пустоветова М. Г.², Попова А. А.², Андриянова А. В.¹

¹ ФГБНУ «НИИ кардиологии», «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск

² ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, ростовые факторы.

Ссылка для цитирования: Тепляков А. Т., Березикова Е. Н., Шилов С. Н., Гракова Е. В., Торим Ю. Ю., Ефремов А. В., Сафронов И. Д., Пустоветова М. Г., Попова А. А., Андриянова А. В. Патогенетическая и прогностическая значимость ростовых факторов в развитии хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2017;57(10):20–28.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить роль ростовых факторов (фактора роста эндотелия сосудов – VEGF, тромбоцитарного фактора роста АВ – PDGF-AB и основного фактора роста фибробластов – FGF basic) в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материалы и методы.** Обследованы 94 пациента с ХСН. В группу контроля вошли 32 человека. В начале исследования и через 12 мес наблюдения в сыворотке крови определяли уровень факторов роста методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** VEGF, PDGF-AB и FGF basic играют важную роль в патогенезе развития и прогрессирования ХСН у больных ИБС, определяя повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений при данной патологии. Сывороточная активность ростовых факторов характеризует тяжесть и характер течения ХСН: снижение уровней VEGF и FGF basic и повышение концентрации PDGF-AB в плазме крови происходят по мере прогрессирования заболевания. Исходно низкий уровень экспрессии VEGF вне зависимости от пола пациентов, значимо низкий уровень FGF basic и достоверно высокий PDGF-AB у мужчин характеризуют неблагоприятный характер течения ХСН. **Заключение.** Установлена взаимосвязь уровней VEGF, PDGF-AB и FGF basic в сыворотке крови с тяжестью и характером течения ХСН.

Teplyakov A. T.¹, Berezikova E. N.², Shilov S. N.², Grakova E. V.¹, Torim Ju. Ju.¹, Efremov A. V.², Safronov I. D.², Pustovetova M. G.², Popova A. A.², Andriyanova A. V.¹

¹ “Research Institute of Cardiology”, Tomsk, Russia

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

PATHOGENETIC AND PROGNOSTIC ROLE OF GROWTH FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC HEART FAILURE

Keywords: chronic heart failure; ischemic heart disease; growth factors.

For citation: Teplyakov A. T., Berezikova E. N., Shilov S. N., Grakova E. V., Torim Ju. Ju., Efremov A. V., Safronov I. D., Pustovetova M. G., Popova A. A., Andriyanova A. V. Pathogenetic and Prognostic Role of Growth Factors in the Development of Chronic Heart Failure. Kardiologiia. 2017;57(10):20–28.

SUMMARY

Aim. To study the role of growth factors ((vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet derived growth factor AB (PDGF-AB) and basic fibroblast growth factor (FGF-basic)) in the development and progression of chronic heart failure (CHF) in patients with ischemic heart disease (IHD). **Materials and methods.** We included in this study 94 patients with CHF. The control group comprised 32 persons. Blood serum levels of growth factors were determined at baseline and after 12 months of observation by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** VEGF, PDGF-AB and FGF-basic play an important role in the pathogenesis and progression of heart failure in patients with IHD, determining the increased risk of adverse cardiovascular events in this pathology. Serum activity of growth factors characterizes the severity and course of CHF: with disease progression levels of VEGF and FGF-basic decrease and PDGF-AB concentration increases. Initial low level of VEGF expression regardless of the sex of the patient's sex, significantly low level of FGF-basic and significantly high PDGF-AB in men characterizes unfavorable course of CHF. **Conclusion.** A correlation has been established between blood serum levels of VEGF, PDGF-AB and FGF-basic and severity and course of CHF.

Активные меры, принимаемые по устранению или уменьшению влияния факторов риска, способствовали снижению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС). Однако у все большего числа выживших больных ИБС в более позднем периоде развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – грозное осложнение практически всех болезней сердца, отягчающее их течение и прогноз. Несмотря на достижения в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), синдром ХСН встречается все чаще [1–4]. Эти данные делают актуальными исследования, направленные на раскрытие патогенетических звеньев формирования и прогрессирования ХСН, для разработки новых подходов своевременной профилактики ССЗ посредством раннего и достоверного определения возможных рисков патологических изменений миокарда.

Экспериментально доказан целый ряд как благоприятных, так и неблагоприятных биологических эффектов ростовых факторов, которые могут иметь значение в патогенезе как системных сосудистых, так и локальных тканевых нарушений. Ключевыми стимуляторами ангиогенеза являются ростовые факторы, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста АВ (PDGF-AB), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий ростовой фактор- β (TGF- β) и др., которые активируются под влиянием некоторых механических и метаболических воздействий, таких как растяжение или деформация, гипоксия и др. [5, 6]. Ростовые факторы способны стимулировать клеточную пролиферацию и ангиогенез [7].

Среди ростовых факторов большую роль играет VEGF, принимающий участие в индукции и регуляции как нормального, так и патологически измененного ангиогенеза и стимулирующий пролиферацию эндотелиальных клеток [5]. VEGF – важный регулятор как физиологической, так и патологической неоваскуляризации. Считается, что основным физиологическим эффектом этого белка является митогенное действие на сосудистые эндотелиальные клетки артерий, вен и лимфатических сосудов, а также другие клетки. Действие VEGF заключается в активации деградации внеклеточного матрикса, миграции клеток и образовании сосудистых структур, регуляции проницаемости сосудов, повышении выработки сериновых протеаз – активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типа и ингибитора активатора плазминогена-1 и индукции экспрессии металлопротеиназ. VEGF повышает проницаемость сосудов и способствует проникновению белков плазмы крови в межклеточное пространство, что вызывает миграцию эндотелиоцитов и активный протеолиз внеклеточного матрикса [8, 9].

VEGF и его физиологическая активность вызывают огромный интерес ученых и создают множество противоречий. VEGF является провоспалительным цитоки-

ном, стимулирует активность макрофагов и эндотелиальных клеток и определяет патологический ангиогенез при онкологических заболеваниях [10, 11].

Концентрация VEGF возрастает во время патологического ангиогенеза (ишемия миокарда, сетчатки, воспаление, прогрессирование атеросклеротической бляшки и опухолей) [12–14]. Такие факторы как рН, давление и концентрация кислорода оказывают регулирующее влияние на уровень VEGF [15]. Патогенетическое влияние данных факторов окружающей среды заключается в опосредованной через VEGF стимуляции важных для ангиогенеза медиаторов, включая молекулы клеточной адгезии и металлопротеиназы [16].

Кроме того, на выработку VEGF влияют множество проангиогенных факторов, в том числе интерлейкин-1 β , эпидермальный фактор роста, основной FGF (FGF basic) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [15].

Показано, что при постинфарктной сердечной недостаточности эритропоэтининдуцированная неоваскуляризация в сердце опосредуется через активацию эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга и повышенную экспрессию VEGF [17]. Имплантация в зону постинфарктного рубца скелетных миобластов стимулирует выработку ими VEGF, что регулирует ангиогенез и компенсирует потери в постинфарктной зоне [18]. Повышение концентрации фактора роста эндотелия сосудов может свидетельствовать о важной роли ангиогенеза в механизмах контроля вазорегулирующей функции эндотелия при развитии и прогрессировании ХСН [19].

Семейства PDGF и VEGF имеют много общего в своей структуре. Анализ генов, кодирующих VEGF и PDGF, свидетельствует, что эти белки произошли от общего предшественника [20]. PDGF и его рецепторы играют важную роль в формировании сосудистого русла [21]. Формирование зоны постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) является сложным и многоступенчатым процессом, в котором одно из ведущих мест занимают фибробласты и факторы, стимулирующие их активность [22, 23]. Установлено, что при развитии ишемии миокарда помимо VEGF в запуске процессов ремоделирования существующих сосудов и истинного ангиогенеза, а также ремоделирования миокарда принимает участие FGF [5, 24–26].

FGF представляет собой многочисленное семейство пептидов, среди которых большое биологическое значение в качестве индуктора фиброгенеза имеет FGF basic. FGF является несекретируемым фактором роста, который высвобождается только в результате гибели или ишемического повреждения клетки. FGF проявляет себя как мощный митоген, но, в отличие от VEGF, способен стимулировать не только клетки эндотелия, но и другие клетки сосудистой стенки [27, 28]. Биологические эффекты представителей семейства FGF разнообразны.

Они являются митогенами для различных клеток нейроэктодермального и мезодермального происхождения, стимулируют ангиогенез, способствуют дифференцировке клеток различных нейрональных типов *in vivo* и *in vitro* [29]. Первоначально были описаны две формы FGF: кислая и основная, которые являются продуктами различных генов, но имеют до 53% гомологии. Функциональных различий между данными вариантами FGF не найдено. Полагают, что механизм индукции ангиогенеза под действием кислого и основного FGF реализуется посредством стимуляции роста эндотелиоцитов и гладких мышечных клеток [30]. По данным К. Sato и соавт. [31], однократное интраперикардальное и интракоронарное введение FGF basic приводит к улучшению перфузии и сократимости миокарда.

В то же время патогенез влияния медиаторов роста на клеточные и молекулярные механизмы ремоделирования миокарда до конца не ясен.

В связи с этим крайне важной задачей является изучение роли ростовых факторов (VEGF PDGF, и FGF basic) в патогенезе развития и прогрессирования ХСН у больных ИБС.

Материал и методы

В исследование включены пациенты с ИБС, осложненной ХСН II–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). В группе из 94 больных было 57 мужчин и 37 женщин в возрасте от 45 до 65 лет. Все пациенты, включенные в исследование, по мере стабилизации клинического состояния на фоне двухнедельной терапии ХСН были разделены на группы по ФК с использованием теста с 6-минутной ходьбой и вычислением баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС в модификации В. Ю. Мареева, 2001 г.). Таким образом, в 1-ю группу вошли 35 пациентов (23 мужчины и 12 женщин) со II ФК, во 2-ю группу – 31 (22 мужчины и 9 женщин) пациент с III ФК, в 3-ю группу – 28 (15 мужчин и 13 женщин) пациентов с IV ФК. Группу контроля составили 32 человека (средний возраст $54,7 \pm 3,2$ года) без ССЗ и тяжелых хронических заболеваний.

Верификацию диагноза основывали на анализе клинических данных, а также результатов инструментальных исследований, включавших электрокардиографию в покое в 12 отведениях, рентгенографию грудной клетки, эхокардиографию (ЭхоКГ), клинические и биохимические исследования крови и мочи.

Оценка по ШОКС в группе больных с ФК 2 составила $5,1 \pm 0,5$ балла, клиническое состояние пациентов 2-й группы было оценено в $7,8 \pm 0,3$ балла, тогда как в самой тяжелой группе больных с IV ФК средняя оценка по ШОКС составила $11,6 \pm 0,8$ балла.

По наличию таких факторов риска развития ССЗ, как возраст, курение, повышенный уровень общего холестерина исследуемые группы мужчин и женщин в зависимости от ФК ХСН были сопоставимы (табл. 1). Однако оценка показателей в зависимости от пола обследованных пациентов с ХСН показала, что средний возраст женщин достоверно превышал таковой ($p < 0,0002$), а число курящих женщин было существенно меньше ($p < 0,007$), чем мужчин.

В начале исследования и через 12 мес наблюдения в плазме крови с помощью иммуноферментного метода определяли содержание ростовых факторов.

Состояние больных оценивали исходно и проспективно в течение 12 мес с определением частоты комбинированной конечной точки, включающей смерть, повторные госпитализации по поводу обострений ХСН, эпизоды ухудшения течения ССЗ и ХСН.

С целью выявления возможности ассоциации факторов роста с характером течения СН больные были разделены по итогам годичного наблюдения на 2 группы: группа А – 49 пациентов с благоприятным течением заболевания и группа Б – 45 пациентов с неблагоприятным течением патологии. При этом в ходе проспективного наблюдения оценивали состояние гемодинамиче-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследованных групп в зависимости от ФК ХСН и пола

Показатель	Пол	ФК II	ФК III	ФК IV
Возраст, годы	муж.	$54,0 \pm 0,8$	$54,7 \pm 0,7$	$55,7 \pm 1,1$
	жен.	$63,2 \pm 0,9^*$	$61,9 \pm 1,0^*$	$63,0 \pm 0,7^*$
Общий холестерин, ммоль/л	муж.	$5,5 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,3$
	жен.	$4,9 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,3$
Неблагоприятное течение ХСН	муж.	34,8 (8)	31,8 (7)	53,3 (8)
	жен.	58,3 (7)	77,8 (7) *	61,5 (8)
АГ				
2-й степени	муж.	39,1 (9)	36,4 (8)	6,7 (1)
	жен.	50 (6)	0*	7,7 (1)
3-й степени	муж.	60,9 (14)	63,6 (14)	93,3 (14)
	жен.	50 (6)	100 (9) *	92,3 (12)
Стенокардия напряжения				
II ФК	муж.	87 (20)	0	0
	жен.	75 (9)	11,1 (1)	0
III ФК	муж.	13 (3)	68,2 (15)	40 (6)
	жен.	25 (3)	88,9 (8)	23,1 (3)
IV ФК	муж.	0	31,8 (7)	60 (9)
	жен.	0	0	76,9 (10)
ПИКС	муж.	52,2 (12)	81,8 (18)	73,3 (11)
	жен.	66,7 (8)	77,8 (7)	61,5 (8)
Курение	муж.	82,6 (19)	68,2 (15)	93,3 (14)
	жен.	8,3 (1)*	11,1 (1)*	23,1 (3)*

Данные представлены в виде $M \pm m$ или числа больных в процентах (в скобках – абсолютное число). ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АГ – артериальная гипертония; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз. * – $p < 0,05$ для различий по отношению к группе мужчин.

Эзетрол + статин рекомендованы для профилактики сердечно-сосудистых осложнений* у пациентов с ишемической болезнью сердца¹

ЭЗЕТРОЛ + СТАТИН:

**эффективное снижение ХС ЛПНП и уменьшение риска
сердечно-сосудистых осложнений, обусловленное
действием двух механизмов²⁻³**



*Сердечно-сосудистые осложнения определены как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация при нестабильной стенокардии или необходимость реваскуляризации.

Краткая информация о безопасности препарата

ПОКАЗАНИЯ: Первичная гиперхолестеринемия у взрослых и подростков (10–17 лет), Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ИБС, Профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП, Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (у взрослых и подростков (10/17 лет), Гомозиготная сидостеролемиа (фитостеролемиа).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. При назначении препарата Эзетрол одновременно со статином или фенофибратом для контроля противопоказаний необходимо следовать инструкции по применению дополнительно назначенных препаратов. Эзетрол не рекомендуется

пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (7-9 и более баллов по шкале Чайлд-Пью), детский возраст до 6 лет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

Скелетная мускулатура: Все пациенты, которым назначается препарат Эзетрол[®], должны быть предупреждены о риске развития миопатии и рабдомиолиза и должны сообщать врачу о любых необъяснимых мышечных болях, болезненности или слабости. При диагностике или подозрении на миопатию, следует немедленно прекратить применение препарата Эзетрол[®] и любого статина, принимаемого одновременно с препаратом Эзетрол[®].

Печеночные ферменты: В клинических исследованиях при совместном применении Эзетрола со статином, наблюдалось нарастающее повышение уровня печеночных трансаминаз ($\geq 3 \times \text{ВГН}$). При назначении Эзетрола в комбинации со статином, следует проводить мониторинг печеночных трансаминаз до начала лечения и далее, согласно тактике контроля показателей на фоне лечения статином.

Фибраты: Безопасность и эффективность Эзетрола при назначении с фибратами не изучена (кроме фенофибрат).

Циклоспорин: При начале терапии Эзетролом у пациентов, принимающих циклоспорин, следует тщательно

мониторировать состояние пациента и концентрацию циклоспорина.

Беременность и лактация: Применение Эзетрола при беременности и лактации не рекомендуется.

ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: В клинических исследованиях наиболее часто встречающимися побочными эффектами были боль в животе, диарея, метеоризм и утомляемость (монотерапия), повышение АлАТ и/или АсАТ, головная боль и миалгия (в комбинации со статином).

Для получения более подробной информации о показаниях, противопоказаниях, побочных эффектах, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению лекарственного препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эзетрол П N015754/01 от 02.08.2016.

2. Bays H. Ezetimibe. Expert Opin Investig Drugs. 2002;11(11):1587–1604.

3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. N Engl J Med. 2015;372(25):2387–2397.

ских показателей, частоту прогрессирования симптомов и тяжести ХСН, частоту госпитализаций по поводу СН, динамику фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Клиническое течение заболевания оценивали как благоприятное (группа А), если в течение исследуемого периода (12 мес) на фоне адекватной терапии состояние пациента отвечало следующим критериям: стабильное состояние гемодинамических показателей, отсутствие прогрессирования симптомов ХСН; снижение суммарной оценки по ШОКС; отсутствие госпитализаций по поводу СН; отсутствие снижения ФВ ЛЖ; сохранение прежнего ФК ХСН по NYHA или его снижение; отсутствие неблагоприятных клинических исходов в течение периода наблюдения (смерть, повторные инфаркты миокарда, мозговой инсульт, тромбоэмболия легочной артерии).

Критерии неблагоприятного течения ХСН (группа Б): стабильное значение или рост суммарной оценки по ШОКС; увеличение ФК ХСН по NYHA на 1 и более в течение периода проспективного наблюдения; госпитализация по поводу СН 1 раз и более на протяжении 12 мес наблюдения; прогрессивное снижение ФВ ЛЖ в течение исследуемого периода; смерть либо другие неблагоприятные клинические исходы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica v.7.0. Определяли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения исследуемых количественных переменных ($M \pm m$). Для сравнительного анализа этих значений показателей использован критерий Н Крускала–Уоллеса с последующим ретроспективным сравнением между отдельными группами. Для сравнения показателей в граппах мужчин и женщин был применен критерий U Манна–Уитни. Для анализа качественных признаков использовали критерий χ^2 , а ретроспективное (множественное) сравнение проводилось двусторонним вариантом точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони. Для проведения корреляционного анализа был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Установлено, что у мужчин с ХСН уровень VEGF в плазме крови в зависимости от ФК существенно отличался от контрольных значений (табл.2). При этом по сравнению со здоровыми лицами у пациентов с ХСН II ФК выработка данного фактора увеличивалась в 1,3 раза ($p=0,0093$), с III ФК – статистически значимо не отличалась, с IV ФК – снижалась в 1,9 раза ($p=0,0022$). Кроме того, у тяжелых больных с ХСН IV ФК отмечалась наиболее выраженная депрессия выработки VEGF по сравнению с таковой при II и III ФК заболевания ($136,2 \pm 8,5$ пг/мл против $331,7 \pm 10,9$ пг/мл и $251,3 \pm 14,2$ пг/мл; $p < 0,0001$ и $p = 0,0012$ соответственно). У женщин с IV ФК ХСН также выявлено снижение концентрации протеина по сравнению с таковым при ХСН II ФК ($172,0 \pm 21,2$ и $333,8 \pm 14,4$ пг/мл соответственно; $p < 0,0001$). Однако у больных с II–IV ФК достоверных различий по уровню экспрессии VEGF с группой контроля не обнаружено.

Установлены достоверные различия по уровню экспрессии PDGF-AB у здоровых лиц и у больных с ХСН, а также в зависимости от ФК заболевания. Так, среди больных с ХСН II ФК выработка исследуемого фактора была снижена на 35,5% ($p < 0,0001$) у мужчин и на 33,6% ($p = 0,001$) у женщин по сравнению с контрольной группой. У пациентов с ХСН IV ФК обнаружено умеренное повышение уровня PDGF-AB по сравнению с контролем (нд) и статистически значимое – по сравнению с таковым у пациентов с ХСН II ФК ($p < 0,0001$) и III ФК ($p < 0,05$) как у мужчин, так и женщин.

Уровень FGF basic достоверно снижался у больных с ХСН IV ФК по сравнению с контрольной группой (в 1,3 раза у мужчин и в 1,4 раза у женщин; $p = 0,0499$ и $p = 0,0004$ соответственно) и по сравнению с больными с ХСН II ФК ($p < 0,0002$) и ХСН III ФК ($p < 0,05$) независимо от пола обследованных. Статистически значимых различий по уровню экспрессии FGF basic между здоровыми лицами и больными с ХСН II–III ФК не обнаружено.

Динамика выработки исследованных ростовых факторов через 12 мес проспективного наблюдения в зависимости от характера течения ХСН представлена в табл. 3.

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа уровней VEGF, PDGF-AB и FGF basic в сыворотке в зависимости от функционального класса ХСН и пола

Показатель	Пол	Контроль	II ФК	III ФК	IV ФК
VEGF, пг/мл	муж.	$256,5 \pm 6,7$	$331,7 \pm 10,9^*$	$251,3 \pm 14,2^{**}$	$136,2 \pm 8,5^{*,**,***}$
	жен.	$251,6 \pm 5,1$	$333,8 \pm 14,4$	$201,8 \pm 10,6^{*,*}$	$172,0 \pm 21,2^{**}$
PDGF-AB, пг/мл	муж.	$117,0 \pm 3,7$	$75,5 \pm 3,5^*$	$88,0 \pm 5,2^*$	$131,1 \pm 8,1^{*,***}$
	жен.	$110,2 \pm 5,5$	$73,2 \pm 1,5^*$	$103,7 \pm 13,9$	$152,4 \pm 8,6^{*,***}$
FGF basic, пг/мл	муж.	$8,3 \pm 0,3$	$9,5 \pm 0,3$	$9,0 \pm 0,3$	$6,4 \pm 0,4^{*,***}$
	жен.	$8,6 \pm 0,3$	$9,0 \pm 0,4$	$8,2 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,3^{*,***}$

Здесь и в табл. 3: VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; PDGF-AB – тромбоцитарный фактор роста AB; FGF basic – основной фактор роста фибробластов. * – $p < 0,05$ – для различий по сравнению с группой контроля; ** – $p < 0,01$ – для различий по сравнению со II ФК; *** – $p < 0,01$ – для различий по сравнению III ФК; # – $p < 0,05$ – для различий по сравнению с группой мужчин.

Таблица 3. Результаты сравнительного анализа уровня ростовых факторов в сыворотке крови в зависимости от характера течения ХСН ($M \pm m$)

Показатель	Пол	Группа А (благоприятное течение ХСН)	Группа Б (неблагоприятное течение ХСН)	Р (критерий U Манна-Уитни)
VEGF, пг/мл	муж.	278,73±14,82	212,51±17,83	0,0076
	жен.	283,01±26,73	211,88±18,05	0,0335
PDGF-AB, пг/мл	муж.	86,65±4,33	105,74±7,89	0,0432
	жен.	96,17±9,52	119,97±10,33	0,1709
FGF basic, пг/мл	муж.	9,12±0,25	7,65±0,41	0,0065
	жен.	8,35±0,44	7,35±0,38	0,1128

Оказалось, что у пациентов с неблагоприятным течением заболевания (группа Б) в начале наблюдения уровень VEGF в сыворотке крови был достоверно ниже, чем в группе А с благоприятным течением ХСН, как у мужчин, так и у женщин. В динамике проспективного наблюдения через 12 мес наблюдения у больных с ХСН группы Б отмечалось достоверное снижение уровня VEGF (в 1,2 раза у мужчин и в 1,3 раза у женщин) по отношению к исходному уровню ($p < 0,05$). У пациентов группы А статистически значимых изменений в экспрессии данного фактора роста не отмечено.

Уровни PDGF-AB у пациентов групп А и Б исходно достоверно отличались только у мужчин ($86,65 \pm 4,33$ и $105,74 \pm 7,89$ пг/мл соответственно; $p = 0,0432$). В динамике наблюдения у мужчин с неблагоприятным течением заболевания отмечено значительное повышение (в 1,3 раза) экспрессии PDGF-AB по сравнению с исходным уровнем ($132,42 \pm 6,23$ пг/мл; $p = 0,0332$). При благоприятном течении ХСН через 12 мес проспективного наблюдения выработка протеина существенно не изменялась.

Уровень FGF basic в начале периода наблюдения у мужчин с неблагоприятным течением заболевания был в 1,2 раза ниже ($p = 0,0065$), чем при благоприятном течении, и существенно снижался по сравнению с исходным ($6,1 \pm 0,38$ и $7,65 \pm 0,41$ пг/мл соответственно; $p < 0,042$). У пациентов с благоприятным течением патологии в динамике отмечалось умеренное повышение экспрессии FGF basic по сравнению с началом периода наблюдения (н.д.).

Анализ взаимосвязи показателей структурно-функционального состояния ЛЖ по данным ЭхоКГ с уровнем экспрессии ростовых факторов показал достоверную отрицательную корреляцию конечного диастолического и конечного систолического размеров с концентрацией VEGF и FGF basic и, напротив, положительную связь данных показателей с уровнем PDGF-AB как у мужчин, так и у женщин. Уровни экспрессии VEGF ($r = 0,59$, $p < 0,0001$ у мужчин и $r = 0,54$; $p = 0,0006$ у женщин) и FGF basic ($r = 0,41$; $p = 0,0016$ у мужчин и $r = 0,70$; $p < 0,0001$ у женщин) положительно коррелировали с ФВ ЛЖ, тогда концентрация PDGF-AB показала отрицательную взаимосвязь с данным показателем ЭхоКГ ($r = -0,51$; $p = 0,0001$ у мужчин и $r = -0,65$; $p < 0,0001$ у женщин) (табл. 4).

Таким образом, результаты проведенного нами исследования позволили установить важные патофизиологические детерминанты, влияющие на функционирование ишемизированного миокарда в условиях прогрессирования сердечной недостаточности и определяющие особенности течения ХСН. Анализ данных, касающихся изучения влияния VEGF, PDGF-AB и FGF basic на тяжесть и характер течения ХСН, показал, что у больных с ХСН II ФК активность VEGF существенно выше, чем в контрольной группе, снижаясь по мере утяжеления заболевания; так, наиболее выраженная депрессия секреции данного фактора роста отмечена у больных с тяжелой ХСН IV ФК. В исследовании A. D. Blann и соавт. (2002) продемонстрировано повышение концентрации VEGF в плазме крови при атерогенной дислипидемии и при самых ранних этапах формирования

Таблица 4. Корреляция экспрессии ростовых факторов с показателями структурно-функционального состояния ЛЖ

Показатель	VEGF				PDGF-AB				FGF basic			
	Мужчины (n=60)		Женщины (n=34)		Мужчины (n=60)		Женщины (n=34)		Мужчины (n=60)		Женщины (n=34)	
	Спирмена R	Р	Спирмена R	Р	Спирмена R	Р	Спирмена R	Р	Спирмена R	Р	Спирмена R	Р
КДР	-0,50	<0,0001	-0,38	0,0246	0,40	0,0013	0,49	0,0036	-0,39	0,0023	-0,63	0,0001
КСР	-0,57	<0,0001	-0,58	0,0003	0,45	0,0003	0,70	<0,0001	-0,37	0,0035	-0,77	<0,0001
ФВ	0,59	<0,0001	0,54	0,0006	-0,51	0,0001	-0,65	<0,0001	0,41	0,0016	0,70	<0,0001
ЛП	-0,36	0,0053	-0,22	0,2113	0,29	0,0240	0,26	0,1391	-0,31	0,0156	-0,34	0,0507
МЖП	-0,60	<0,0001	-0,52	0,0014	0,52	<0,0001	0,54	0,0010	-0,33	0,0097	-0,28	0,1096
ЗСЛЖ	-0,51	<0,0001	-0,52	0,0016	0,41	0,0010	0,65	<0,0001	-0,28	0,0305	-0,39	0,0238

атеросклеротической бляшки, объясняя это как следствие активации ангиогенеза в ответ на повреждение сосудистой стенки или как результат выраженной дисфункции эндотелия [32]. В свою очередь в экспериментальном исследовании О. Z. Lerman и соавт. (2003) было показано, что при сахарном диабете на фоне гипоксии и нарушений обменных процессов фибробласты экспрессируют VEGF в 7 раз хуже, чем фибробласты здоровых лиц, способствуя плохому заживлению ран при сахарном диабете и более длительному периоду выздоровления при ишемических повреждениях [33]. Соответственно можно предположить, что и при прогрессировании ХСН на фоне снижения обменных процессов и прогрессирования гипоксии происходит депрессия выработки VEGF. Одной из характерных особенностей ангиогенеза является способность макрофагов мигрировать в необходимом направлении, определяемом градиентом концентрации VEGF. В работе J. Waltenberger (2001) показано, что при сахарном диабете способность макрофагов к направленной миграции нарушается; вследствие этого нарушается новообразование кровеносных сосудов при ИБС [34]. Кроме того, кровеносные сосуды, которые образуются на этом фоне, являются неполноценными, вследствие того, что повышение уровня VEGF индуцирует переход эндотелиальных клеток из фазы G0 в фазу G1 клеточного цикла, в связи с чем нарушается ангиогенез [35]. Вероятно, и при ХСН также нарушаются процессы ангиогенеза, что усиливает ишемию миокарда у больных ИБС.

В то же время абсолютно другую зависимость продемонстрировала активность PDGF-AB. По сравнению с контрольной группой у пациентов с ХСН II ФК экспрессия данного фактора была снижена на 35% у мужчин и на 33,6% у женщин. В то же время у пациентов с ХСН IV ФК обнаружено умеренное повышение активности PDGF-AB по сравнению с контролем (н.д.) и статистически значимое – по сравнению с II ФК (на 73,6 и 108,2% соответственно) и ХСН III ФК (на 49 и 47% соответственно) как у мужчин, так и женщин. Эти результаты служат дополнительным обоснованием применения карведилола, который способен подавлять стимулирующее влияние PDGF на фибробласты миокарда. Этим объясняются его известные благоприятные клинические эффекты в лечении ХСН, связанные с фиброзом миокарда [36].

Экспрессия FGF basic достоверно снижалась у больных с ХСН только в группе с самым тяжелым IV ФК по сравнению с контрольной группой. Вероятное патогенетическое значение FGF basic как ключевого ангиогенного фактора раннего восстановления при ССЗ, подтвержденная рядом исследователей [37], снижается на поздних этапах декомпенсации ХСН.

Установлены важные прогностические маркеры течения заболевания: неблагоприятный характер течения

ХСН характеризуется низкой экспрессией VEGF, а также прогрессирующей депрессией активности как VEGF (на 16% у мужчин и на 20,1% у женщин), так и FGF (на 21,1% у мужчин, у женщин – н.д.) на фоне роста активности PDGF-AB (на 25,5% у мужчин) в динамике длительного проспективного наблюдения. При благоприятном течении ХСН экспрессия ростовых факторов через 12 мес существенно не изменялась.

Заключение

Таким образом, фактор роста эндотелия сосудов, тромбоцитарный фактор роста и основной фактор роста фибробластов играют важную роль в патогенезе развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца, определяя степень риска сердечно-сосудистых осложнений при данной патологии.

Определение уровней ростовых факторов в сыворотке крови позволяет не только оценить тяжесть сердечной недостаточности, но и определить долгосрочный прогноз течения патологии. Выявленные закономерности активности изученных метаболитов являются исключительно важными для клинической кардиологии, поскольку намечают новые перспективные пути эффективной профилактики развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности, воздействуя на новые, сравнительно мало изученные мишени. Так, в последние несколько лет активно ведутся научные исследования по изучению роли ростовых факторов в процессах ремоделирования сердца при сердечной недостаточности с целью поиска новых терапевтических мишеней при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. Перспективы использования для патогенетической терапии сердечной недостаточности ростовых факторов, а не стволовых клеток, открывают новые возможности для упрощения методов лечения больных с сердечной недостаточностью [38].

Стратегия первичной и вторичной профилактики хронической сердечной недостаточности, основанная на ранней доклинической диагностике риска развития и манифестации хронической сердечной недостаточности с использованием определения уровней фактора роста эндотелия сосудов, тромбоцитарного фактора роста и основного фактора роста фибробластов как предикторов риска возникновения, тяжести и характера течения хронической сердечной недостаточности, обеспечивает инновационный персонализированный подход к превентивному лечению пациентов с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией, направленному на улучшение качества жизни и снижение смертности больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Сведения об авторах:

ФГБНУ «НИИ кардиологии», «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск

Отделение сердечной недостаточности

Тепляков А. Т. – д.м.н., проф., руков. отделения.

Гракова Е. В. – д.м.н., ст. н.с. отделения.

Торим Ю. Ю. – к.м.н., н.с. отделения.

Андрянова А. В. – мл.н.с. отделения.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск

Пустоветова М. Г. – д.м.н., проф., зав. ЦНИЛ.

Кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины)

Березикова Е. Н. – к.м.н., доцент кафедры.

Попова А. А. – к.м.н., доцент, зав. кафедрой.

Кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии

Шилов С. Н. – д.м.н., доцент кафедры.

Ефремов А. В. – д.м.н., проф., член-корр. РАМ, зав. кафедрой.

Сафронов И. Д. – д.м.н., проф. кафедры.

E-mail: berezikova@ngs.ru

Information about the author:

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Ekaterina N. Berezikova – PhD.

E-mail: berezikova@ngs.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Belenkov Ju.N. Coronary artery disease as the main cause of heart failure. Serdechnaja nedostatochnost' 2004;5:77–78. Russian (Беленков Ю.Н. ИБС как основная причина сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2004;5:77–78).
2. Fomin I.V. Epidemiology of chronic heart failure in the Russian Federation. In.: Ageev F.T., Arutjunov G.P., Belenkov Ju.N., Vasjuk Ju.A. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost'. M: GJeOTAR-Media 2010;7–77. Russian (Фомин И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В кн.: Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Васюк Ю. А. Хроническая сердечная недостаточность. М: ГЭОТАР-Медиа 2010;7–77).
3. Rolande D.M., Fantini J.P., Cardinali N.A. et al. Prognostic determinants of patients with chronic systolic heart failure secondary to systemic arterial hypertension. Arq Bras Cardiol 2012;98:76–84.
4. Liu L., Eisen H.J. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. Cardiol Clin 2014;32(1):1–8.
5. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. Nature 2005;438:932–936.
6. Christian F., Ansel P., Behzad O. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. J Clin Invest 2011;121(11):4393–4408.
7. Frechette J.P., Martineau I., Gagnon G. Platelet rich plasmas: growth factor content and roles in wound healing. J Dent Res 2005;84:434–439.
8. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. Am J Physiol Cell Physiol 2001;280:1358–1366.
9. Chin B.S., Blann A.D., Gibbs C.R. et al. Prognostic value of interleukin-6, plasma viscosity, fibrinogen, von Willebrand factor, tissue factor and vascular endothelial growth factor levels in congestive heart failure. Eur J Clin Invest 2003;33:941–948.
10. Zachary I., Mathur A., Yla-Herttuala S., Martin J. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1512–1520.
11. Stannard A.K., Khurana R., Evans I.M. et al. Vascular endothelial growth factor synergistically enhances induction of E-selectin by TNF- α . Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:494–502.
12. Gavrilenko T.I., Ryzhkova N.A., Parhomenko A.N. Vascular endothelial growth factor in the clinic of internal diseases and pathogenetic significance. Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal 2011;4:87–95. Russian (Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. Украинский кардиологический журнал 2011;4:87–95).
13. Kimura K., Hashiguchi T., Deguchi T. et al. Serum VEGF as a prognostic factor of atherosclerosis. Atherosclerosis 2007;194:182–188.
14. Fuchs S., Lavi I., Tzang O. et al. Intracoronary monocyte chemoattractant protein 1 and vascular endothelial growth factor levels are associated with necrotic core, calcium and fibrous tissue atherosclerotic plaque components: an intracoronary ultrasound radiofrequency study. Cardiology 2012;123:125–132.
15. Namiki A., Brogi E., Kearney M. et al. Hypoxia induces vascular endothelial growth factor in cultured human endothelial cells. J Biol Chem 1995;270:31189–31905.
16. Tsutsumi Y., Losordo D.W. Double face of VEGF. Circulation 2005;112:1248–1250.
17. Washio T., Nomoto K., Watanabe I. et al. Relationship between plasma homocysteine levels and congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. Homocysteine and congestive heart failure. Int Heart J 2011;52:224–228.
18. Xia J.H., Xie A.N., Zhang K.L. et al. The vascular endothelial growth factor expression and vascular regeneration in infarcted myocardium by skeletal muscle satellite cells. Chin Med J 2006;119:117–121.
19. Vila V., Martínez-Sales V., Almenar L. et al. Inflammation, endothelial dysfunction and angiogenesis markers in chronic heart failure patients. Int J Cardiol 2008;130(2):276–277.

20. Holmes D.I., Zachary I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease. *Genome Biol* 2005;6:209–219.
21. Andrae J., Gallini R., Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev* 2008;22:1276–1312.
22. Tiyyagura S.R., Pinney S.P. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: past, present, and future. *Mt Sinai J Med* 2006;73:840–851.
23. Dalal M., Sun K., Cappola A.R., Ferrucci L. et al. Relationship of serum fibroblast growth factor 23 with cardiovascular disease in older community-dwelling women. *Eur J Endocrinol* 2011;165:797–803.
24. Christian F., Ansel P., Behzad O. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121:4393–4408.
25. Grusona D., Lepoutreb T., Ketelslegersb J.M. et al. C-terminal FGF23 is a strong predictor of survival in systolic heart failure. *Peptides* 2012;37:258–262.
26. Plischke M., Neuhold S., Adlbrecht C., et al. Inorganic phosphate and FGF-23 predict outcome in stable systolic heart failure. *Eur J Clin Invest* 2012;42:649–656.
27. Shou M., Thirumurti V., Rajanayagam M. Effect of Basic Fibroblast Growth Factor on Myocardial Angiogenesis in Dogs With Mature Collateral Vessels. *J Am College Cardiol* 1997;29:1102–1106.
28. Collinson D., Donnelly R. Therapeutic angiogenesis in peripheral arterial disease: can biotechnology produce an effective collateral circulation? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:9–23.
29. Saunders K.B., D'Amore P.A. FGF and TGF-beta actions and interactions in biological systems. *Crit Rev Eukar Gene Expres* 1991;3:165–172.
30. Conway E.M., Collen D., Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res* 2001;49:507–521.
31. Sato K., Laham R.J., Pearlman J.D. et al. Efficacy of intracoronary versus intravenous FGF-2 in a pig model of chronic myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg* 2000;70(6):2113–2118.
32. Blann A.D., Belgore F.M., McCollum C.N. et al. Vascular endothelial growth factor and its receptor, FLT-1, in the plasma of patients with coronary or peripheral atherosclerosis, or type II diabetes. *Clin Sci* 2002;102:187–194.
33. Lerman O.Z., Galiano R.D., Armour M. et al. Cellular Dysfunction in the Diabetic fibroblast: Impairment in migration, VEGF production and response to hypoxia. *Am J Pathol* 2003;162(1):303–312.
34. Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes; potential mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 2001;49:554–560.
35. Kimura I., Honda R., Okai H., Okabe M. Vascular endothelial growth factor promotes cell-cycle transition from G0 to G1 phase in subcultured endothelial cells of diabetic rat thoracic aorta. *Jpn J Pharmacol* 2000;83(1):47–55.
36. Lotze U., Heinke S., Fritzenwanger M., Krack A. Carvedilol inhibits platelet-derived growth factor-induced signal transduction in human cardiac fibroblasts. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;39(4):576–589.
37. Freedman S.B., Isner J.M. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2002;136:54–71.
38. Belenkov Ju.N., Ageev F.T., Mareev V. Ju, Savchenko V.G. Mobilization of bone marrow stem cells in the treatment of patients with heart failure. *Kardiologija* 2003;53(3):7–12. Russian (Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Савченко В.Г. Мобилизация стволовых клеток костного мозга в лечении больных с сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2003;53(3):7–12).

Поступила 09.02.16 (Received 09.02.16)