

# Уровни маркеров ангиогенеза у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности

Шепель Р. Н., Драпкина О. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.  
Москва, Россия

**Цель.** Оценить взаимосвязь между уровнями маркеров ангиогенеза и различными фенотипами хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ХСН ишемического генеза II-IV функционального класса (ФК).

**Материал и методы.** Проведено одномоментное когортное исследование 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 ФК: 90 пациентов с метаболическим синдромом и 90 — без метаболического синдрома. Пациенты были разделены на 3 группы: ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) — ФВ левого желудочка (ЛЖ) <40%, ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ) — ФВ ЛЖ — 40-49%, ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) — ФВ ЛЖ >49%. Помимо стандартного инструментально-лабораторного исследования проведен анализ маркеров ангиогенеза с определением уровней трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A), пентраксина-3 (PTX-3). Для выполнения статистического анализа использовались программные пакеты Microsoft Office Excel, STATISTICA 10.0 (Statsoft, USA).

**Результаты.** При проведении трансторакальной эхокардиографии определено, что 74 (41,1%) пациента имели ФВ ЛЖ <50%, у 71 (39,4%) пациента данный показатель оказался <40%. Для группы пациентов с ХСНсФВ отмечена ассоциация с повышением TGF- $\beta$   $\geq 7,2$  нг/мл ( $p=0,011$ ). Пороговый уровень PTX-3  $\geq 55$  нг/мл с высокой степенью достоверности ( $p=0,001$ ) ассоциирован с развитием ХСНсФВ. Для фенотипа ХСНпФВ определены пороговые значения

VEGF-A, TGF- $\beta$  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 ФВ определено статистически значимое пороговое значение VEGF-A >195 нг/мл ( $p=0,001$ ), ассоциированное с низкой ФВ ЛЖ.

**Заключение.** Настоящая работа показала актуальность использования PTX-3, VEGF-A и TGF- $\beta$  в качестве дополнительных маркеров оценки течения ХСН: поскольку среди пациентов с ХСНсФВ отмечено повышение уровней PTX-3 и TGF- $\beta$ , а у пациентов с ХСНпФВ и ХСНнФВ — повышение уровня VEGF-A, целесообразно для улучшения эффективности диагностики и лечения пациентов с различными фенотипами ХСН ишемического генеза II-IV ФК проводить определение уровня этих маркеров ангиогенеза.

**Ключевые слова:** маркеры ангиогенеза, фенотипы, хроническая сердечная недостаточность.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 01/03-2022

Рецензия получена 10/03-2022

Принята к публикации 11/03-2022



**Для цитирования:** Шепель Р. Н., Драпкина О. М. Уровни маркеров ангиогенеза у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(3):3230. doi:10.15829/1728-8800-2022-3230

## Levels of angiogenesis markers in patients with different heart failure phenotypes

Shepel R. N., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

**Aim.** To assess the relationship between the levels of angiogenesis markers and various heart failure (HF) phenotypes in patients with class II-IV HF of ischemic origin.

**Material and methods.** This cross-sectional cohort study was based on the clinical departments of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. The study involved 180 patients aged 30-85 years with class II-IV HF of ischemic origin as follows with ( $n=90$ ) and without ( $n=90$ ) metabolic syndrome (MS). All patients included in the study signed an informed consent to personal data processing, participation in a clinical trial and consent to blood biobanking. All patients were divided into three groups: HF with reduced ejection fraction (HFrEF) — left ventricular (LV) EF <40%,

HF with mildly reduced EF (HFmrEF) — LVEF from 40 to 49%, HF with preserved EF (HFpEF) — LVEF >49%. In addition to the standard paraclinical investigations, angiogenesis markers were analyzed with the determination of transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), pentraxin-3 (PTX-3). Statistical analysis was performed using Microsoft Office Excel, STATISTICA 10.0 software packages (Statsoft, USA).

**Results.** Transthoracic echocardiography determined that 74 (41,1%) patients had LVEF <50%, while 71 (39,4%) — <40%. For the group of patients with HFpEF, there was an association with an increase in TGF- $\beta$   $\geq 7,2$  ng/ml ( $p=0,011$ ). The threshold level of PTX-3  $\geq 55$  ng/ml is associated with the development of HFpEF ( $p=0,001$ ). For the HFmrEF

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: r.n.shepel@mail.ru

[Шепель Р. Н.\* — н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Драпкина О. М. — директор, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

phenotype, the threshold values of VEGF-A, TGF- $\beta$  and PTX-3 were determined, which did not reach the significance level. However, an upward trend in VEGF-A >200 ng/ml was noted ( $p=0,052$ ). In HFrEF patients, a threshold value of VEGF-A >195 ng/ml ( $p=0,001$ ) associated with reduced LVEF was determined.

**Conclusion.** Thus, the present work showed the relevance of using PTX-3, VEGF-A and TGF- $\beta$  as additional markers for assessing the HF course. So, patients with HFpEF had increased levels of PTX-3 and TGF- $\beta$ , while patients with HFmrEF and HFrEF — increased VEGF-A values. Determination of the level of these angiogenesis markers should be used to improve the efficiency of diagnosis and treatment of patients with various class II-IV HF phenotypes.

**Keywords:** angiogenesis markers, phenotypes, heart failure.

Shepel R. N.\* ORCID: 0000-0002-8984-9056, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: r.n.shepel@mail.ru

**Received:** 01/03-2022

**Revision Received:** 10/03-2022

**Accepted:** 11/03-2022

**For citation:** Shepel R. N., Drapkina O. M. Levels of angiogenesis markers in patients with different heart failure phenotypes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3230. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3230

**Relationships and Activities:** none.

АГ — артериальная гипертензия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, МС — метаболический синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН с низкой ФВ ЛЖ, ХСнсФВ — ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, ХСНпФВ — ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ, ЭхоКГ — эхокардиография, РТХ-3 — пентраксин-3, TGF- $\beta$  — трансформирующий фактор роста  $\beta$ , VEGF-A — сосудистый эндотелиальный фактор роста А.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Результаты экспериментальных и клинических работ свидетельствуют о том, что маркеры ангиогенеза могут быть одними из перспективных маркеров в диагностике и определении прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

#### Что добавляют результаты исследования?

- Изучение роли основных факторов ангиогенеза у пациентов с ХСН позволит проводить более качественную оценку состояния и прогноза заболевания.
- Работа показала актуальность использования пентраксина-3 (РТХ-3), сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) в качестве дополнительных маркеров оценки течения ХСН.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- The results of experimental and clinical studies indicate that angiogenesis markers may be promising in the diagnosis and prognosis of patients with heart failure.

#### What might this study add?

- The study of the role of main angiogenesis factors in heart failure patients will make it possible for a better assessment of the condition and prognosis.
- The work showed the relevance of using PTX-3, VEGF-A and TGF- $\beta$  as additional markers for assessing the heart failure course.

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных заболеваний в мире, включая Россию [1, 2]. Отмечается прогрессирующий рост числа пациентов, страдающих ХСН, в основном за счет увеличения распространенности факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3]. В Российской Федерации комбинация артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) в качестве основных причин ХСН встречается у половины пациентов [4].

Следует отметить, что в западных странах частота ИБС в структуре причин ХСН снижается.

Например, в Швеции снижение составило 7-8% с 2006 по 2010гг [5], тогда как в Восточной Европе доля пациентов растет (в первую очередь, за счет инфаркта миокарда) [6]. Важно отметить, что по данным когортного исследования Olmsted County (США) доля пациентов с ишемической ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с 2000 по 2010гг снизилась с 39,8 до 29,4%, тогда как доля больных ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) ишемического генеза выросла с 29 до 32,6% [7].

Давней целью многих исследователей было выделение различных фенотипов ХСН, с помощью которых можно определять фенотип-ориентиро-

ванные подходы к диагностике, позволяющие выбрать конкретные патогенетические точки воздействия, которые, в свою очередь, улучшат вероятность положительного ответа на лечение, будут способствовать оптимизации тактики ведения пациента с обозначенным фенотипом, что приведет к значительному улучшению прогноза у пациентов с ХСН [8].

В настоящее время существует множество лабораторных показателей, которые используются для оценки миокардиальной функции. Результаты экспериментальных и клинических работ свидетельствуют, что маркеры ангиогенеза могут быть одними из перспективных маркеров в диагностике и определении прогноза у пациентов с ХСН [9]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A) является ключевым регулятором ангиогенеза в миокарде [10]. Трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) принимает участие практически во всех патологических процессах, ассоциированных с ХСН: в гипертрофии миокарда, фиброзе, апоптозе, воспалении и дифференцировке сердечных клеток-предшественников [11]. Пентраксин-3 (PTX-3) секретируется многими тканями, особенно макрофагами и дендритными клетками и может связываться с Р-селектином эндотелиальной поверхности в месте воспаления [12, 13].

Отсутствие определенности в понимании роли основных факторов ангиогенеза у пациентов с ХСН не позволяет проводить качественную оценку состояния и прогноза среди пациентов с ХСН. Цель настоящей работы — изучить взаимосвязь между уровнями маркеров ангиогенеза и различными фенотипами ХСН у пациентов с ХСН ишемического генеза II-IV функционального класса (ФК).

## Материал и методы

Одномоментное когортное исследование было выполнено на базе клинических отделений стационара ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

В исследовании приняли участие 180 пациентов в возрасте 30-85 лет (медиана — 56 (46;63) лет) с ХСН ишемического генеза II-IV ФК, которые находились на стационарном лечении с февраля 2017 по ноябрь 2019гг: 90 пациентов с метаболическим синдромом (МС) и 90 пациентов без МС. Включение пациентов в обе группы проводилось методом сплошного набора. Протокол исследования, образцы первичной медицинской документации и информированное согласие пациента были одобрены независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Критерии включения: мужчины и женщины >18 лет; наличие ХСН ишемического генеза II-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; подписание информированного добровольного согласия на участие в клиническом исследовании, биобанкирование крови и обработку персональных данных. Ишемический генез ХСН, являющийся критерием включения пациентов в исследование, верифицировался на основании наличия

перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе давностью >1 мес.

Критерии не включения: женщины в период беременности, раннего послеродового периода, лактации; сведения по данным анамнеза о наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами в течение последних 12 мес.; злоупотребление алкоголем ( $\geq 8$  баллов по тесту идентификации расстройств, связанных с употреблением алкоголя AUDIT); психические и неврологические заболевания с частичной или полной утратой дееспособности (по данным анамнеза); заболевания соединительной ткани; онкологические и гематологические заболевания; клапанные пороки сердца и некоронарогенные заболевания миокарда, сахарный диабет.

Все пациенты были разделены на три группы: ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ХСН<sub>нФВ</sub>) — ФВ ЛЖ <40%, ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (ХСН<sub>пФВ</sub>) — ФВ ЛЖ 40-49%, ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСН<sub>сФВ</sub>) — ФВ ЛЖ >49% [2].

Всем пациентам проводили: оценку жалоб и анамнеза; общий осмотр, оценку баллов по ШОКС (шкале оценки клинического состояния); тест 6-минутной ходьбы; электрокардиографию в 12 отведениях; трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ); определение в сыворотке крови уровней TGF- $\beta$ , VEGF-A и PTX-3 — с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Для выполнения статистического анализа использовали программные пакеты Microsoft Office Excel, STATISTICA 10.0 (Statsoft, USA). Соответствие распределения количественных данных нормальному определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные для количественных признаков с нормальным распределением представлены в виде среднего (М) и стандартного отклонения (SD); с распределением, отличным от нормального, — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25;Q75). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. 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 применяли ROC-анализ.

## Результаты

Из 180 пациентов 45 (25%) указали факт курения на момент включения в исследование. Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ встречался в 42,2% случаев. У одной трети пациентов отмечалось наличие АГ (31,1%), у четверти пациентов (24,4%) — фибрилляция предсердий (ФП).

Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) у всех участников составило 27,4 (25;31) кг/м<sup>2</sup>, что соответствовало, в целом, избыточной массе тела.

Диагностированное выраженное абдоминальное ожирение (окружность талии >88 см у женщин или >102 см у мужчин) выявлялось в 56,1% случаев среди 180 пациентов. Значимо чаще факт ожирения ( $p=0,001$ ), включая абдоминальное ожирение ( $p=0,001$ ), встречался у пациентов с МС по сравне-

нию с пациентами без такового. Клиническая характеристика пациентов с ХСН представлена в таблице 1.

В рамках исследования было проанализировано количество регулярно принимаемых лекарственных средств на момент включения в исследование. Сравнение проводили путем анализа основных классов лекарственных препаратов:  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II, антагонисты кальция, препараты ацетилсалициловой кислоты, клопидогрел, диуретики, статины. В среднем, каждый из участников исследования принимал  $2,4 \pm 1,7$  препаратов из вышеуказанных групп. Наибольшее число участников регулярно принимали статины, иАПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы. В меньшей степени отмечалась приверженность к остальным проанализированным классам препаратов.

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов с ХСН

Показатель	Пациенты с ХСН (n=180)
Возраст, Ме (Q25;Q75), лет	57,5 (48;67)
Мужской пол, n (%)	99 (55)
Курение, n (%)	45 (25)
ИМТ, Ме (Q25;Q75), кг/м <sup>2</sup>	27,4 (25;31)
Абдоминальное ожирение, n (%)	101 (56,1)
АГ, n (%)	56 (31,1)
ФП, n (%)	44 (24,4)
Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ, n (%)	76 (42,2)
Отягощенный семейный анамнез по ожирению, n (%)	40 (22,2)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 2

## Параметры внутрисердечной гемодинамики у пациентов исследуемых групп

Показатель	Пациенты с МС (n=90)	Пациенты без МС (n=90)	p
ЛП, размер I, Ме (Q25;Q75), см	4,7 (4,1;5)	4,6 (4,4;5)	0,770
Толщина МЖП, М $\pm$ SD, мм	1,3 $\pm$ 0,5	1,2 $\pm$ 0,3	0,365
КДР ЛЖ, Ме (Q25;Q75), см	5,6 (5,3;6,1)	5,5 (5,1;6)	0,024
КСР ЛЖ, Ме (Q25;Q75), см	4,4 (3,6;5)	4,0 (3,4;4,6)	0,006
КДО ЛЖ, Ме (Q25;Q75), мл	153 (135;187)	147 (123;180)	0,024
КСО ЛЖ, Ме (Q25;Q75), мл	87 (54;118)	72 (66;84)	0,006
ФВ ЛЖ, М $\pm$ SD, %	43,1 $\pm$ 9,8	47,9 $\pm$ 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 $\geq$ 50%, n (%)	19 (21)	16 (18)	0,721

Примечание: КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МС — метаболический синдром, ЛЖ — левый желудочек, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 3

## Уровни маркеров ангиогенеза у пациентов с различными фенотипами ХСН

Параметр	AUC (95% ДИ)	p	Отрезная точка	Чувствительность, %	Специфичность, %
ФВ ЛЖ $\geq$ 50% (n=35)					
VEGF-A	0,554 (0,484-0,622)	0,324	>341	78,3	36,7
TGF- $\beta$	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	$\geq$ 55	79,4	66,7
ФВ ЛЖ 40-49% (n=74)					
VEGF-A	0,698 (0,566-0,808)	0,052	$\geq$ 200	88,8	50,9
TGF- $\beta$	0,552 (0,414-0,690)	0,473	$\geq$ 6,3	56,0	60,0
PTX-3	0,64 (0,50-0,77)	0,094	$\geq$ 44	66,7	73,8
ФВ ЛЖ <40% (n=71)					
VEGF-A	0,677 (0,609-0,739)	0,001	>195	55,0	76,0
TGF- $\beta$	0,524 (0,454-0,593)	0,566	$\geq$ 6,7	88,3	32,7
PTX-3	0,572 (0,502-0,640)	0,075	$\geq$ 53	93,3	32,0

Примечание: AUC — площадь под кривой. ДИ — доверительный интервал, ФВ — фракция выброса, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, PTX-3 — пентраксин-3, TGF- $\beta$  — трансформирующий фактор роста  $\beta$ , VEGF-A — сосудистый эндотелиальный фактор роста А.



Трансторакальная ЭхоКГ позволила определить, что 74 (41,1%) пациента имели ФВ ЛЖ <50%, у 71 (39,4%) пациента данный показатель оказался <40%. При сравнении пациентов с наличием и отсутствием МС по параметрам, оцененным в результате проведения ЭхоКГ, статистически значимые различия отмечались по линейным и объемным параметрам ЛЖ (таблица 2). Достоверных различий между показателями линейных и объемных размеров левого предсердия (ЛП) и правых отделов сердца выявлено не было.

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

## Обсуждение

Фенотипы ХСН выделяют в соответствии с показателем ФВ ЛЖ, и дифференциация между этими типами важна из-за различий в патогенезе, ассоциированных сопутствующих заболеваниях и терапевтических стратегиях. В патофизиологии ХСН, особенно ХСНпФВ, ведущее значение приобретает ишемическое повреждение миокарда [14].

Наличие сопутствующих заболеваний значительно влияет на прогноз и течение ХСН. МС является клиническим состоянием, которое за счет патофизиологических механизмов оказывает влияние на течение сердечной недостаточности. Ведущим диагностическим критерием МС является абдоминальное ожирение, которое служит предиктором развития сердечной недостаточности с установленной причинно-следственной связью [15]. Абдоминальное ожирение в настоящем исследовании выявлялось более чем у половины пациентов.

При анализе параметров трансторакальной ЭхоКГ среди участников с сопутствующим МС определялось достоверно более выраженное увеличение как конечно-систолического, так и конечно-диастолического объема ЛЖ. У пациентов с ХСН можно наблюдать различные формы ремоделирования ЛЖ. Мы выделили влияние МС на особенности структурных изменений, показав, что дилатация ЛЖ является важным ЭхоКГ-критерием изменений, характерных для ХСН. Эти данные позволяют предположить, что нарушения метаболических процессов, такие как гипергликемия и липотоксичность, характерные для МС, могут вно-

сить больший вклад в формирование структурного миокардиального повреждения [16, 17].

Доказано, что индукция ангиогенеза в жировой ткани посредством VEGF активирует термогенез в адипоцитах и оказывает на них протективный эффект [18]. Ранее было показано, что VEGF является мощным индуктором ремоделирования сердечно-сосудистой системы, который защищает сердце от ишемического повреждения [19, 20]. Iguchi M, et al. (2018) [21] опубликовали результаты исследования, в котором шла речь о связи VEGF-C со смертностью у больных с ХСН. В проспективное исследование были включены 220 пациентов с ХСН, за которыми наблюдали на протяжении 4 лет. По данным анализа Каплана-Майера, у лиц с изначально низким показателем VEGF-C был выше риск смерти от всех причин. Последующий анализ с учетом возраста, пола, ИМТ, АГ, сахарного диабета, госпитализаций по поводу ХСН, ИБС, анемии, хронической болезни почек, ФП и ФВ ЛЖ <50% продемонстрировал, что уровень VEGF-C обратно ассоциирован с риском смерти от всех причин [21].

Одни исследователи отмечают положительную корреляционную связь уровня РТХ-3 со значением мозгового натрийуретического пептида (BNP), при этом РТХ-3 превосходил BNP в определении неблагоприятных исходов [22]. В других исследованиях подчеркнуто, что высокий уровень РТХ-3 достоверно коррелирует с наличием ХСН вне зависимости от значения ФВ ЛЖ [23].

В настоящей работе продемонстрировано, что сниженные уровни VEGF-A, РТХ-3 и TGF- $\beta$  ассоциированы с более тяжелыми клиническими проявлениями ХСН и сниженной систолической функцией сердца. Таким образом, более высокие уровни маркеров ангиогенеза потенциально могут быть рассмотрены как факторы, ассоциированные с относительно благоприятным течением ХСН, однако полученные результаты указывают на мультифакторность их действия, в частности при дальнейшем изучении их роли при ХСН требуется учитывать влияние МС.

**Ограничения исследования:** относительно небольшая выборка пациентов, что определяет целесообразность дальнейших исследований в данном направлении.

## Заключение

Таким образом, настоящая работа показала актуальность количественного определения РТХ-3, VEGF-A и TGF- $\beta$  и их использования в качестве дополнительных маркеров оценки течения ХСН: поскольку среди пациентов с ХСНсФВ отмечено повышение РТХ-3 и TGF- $\beta$ , а у пациентов с ХСНпФВ и ХСНнФВ — повышение уровня VEGF-A, целесообразно для улучшения эффективности диагности-

ки и лечения пациентов с различными фенотипами ХСН ишемического генеза II-IV ФК определение уровня этих маркеров ангиогенеза.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18:891-975. doi:10.1002/ehf.592.
3. Oshchepkova EV, Lazareva NV, Satlykova DF, Tereshchenko SN. The first results of the russian register of chronic heart failure. Kardiologiia. 2015;55(5):22-8. (In Russ.) Ощепкова Е. В., Лазарева Н. В., Салтыкова Д. Ф., Терещенко С. Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2015;55(5):22-8. doi:10.18565/cardio.2015.5.22-28.
4. Fomin I.V. Epidemiology of chronic heart failure in the Russian Federation. Ageev F.T. et al. Chronic heart failure. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. pp. 7-77. (In Russ.) Фомин И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. Агеев Ф. Т. и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. сс. 7-77. ISBN 978-5-9704-1472-9.
5. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wändell P, et al. The epidemiology of heart failure based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. Eur J Heart Fail. 2013;15:995-1002. doi:10.1093/eurjhf/hft064.
6. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the global burden of disease 2010 study. Circulation. 2014;129:1493-501. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004046.
7. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. JAMA Intern Med. 2015;175:996-1004. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0924.
8. Voronina LP, Polunina OS, Bashkina OA, et al. Phenotypic differentiation of patients with chronic heart failure. Medical alphabet. 2020;(36):28-33. (In Russ.) Воронина Л. П., Полунина О. С., Башкина О. А. и др. Фенотипическое деление пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Медицинский алфавит. 2020;(36):28-33. doi:10.33667/2078-5631-2020-36-28-33.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker DS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2017;(1):7-81. (In Russ.) Ponikowski P, Voors AA, Anker DS, et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;(1):7-81. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
10. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. Kidney Int. 1999;56:794-814. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00610.x.
11. Song W, Wang X. The role of TGFβ1 and LRG1 in cardiac remodeling and heart failure. Biophys Rev. 2015;7(1):91-104. doi:10.1007/s12551-014-0158-y.
12. Libby P. Inflammation in atherosclerosis Arterioscler. Thromb Vasc Biol. 2012;32(9):2045-51. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179705.
13. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003;107(3):499-511. doi:10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
14. Wright JS, Wall HK, Ritchey MD. Million hearts 2022: small steps are needed for cardiovascular disease prevention. JAMA. 2018;320:1857-8. doi:10.1001/jama.2018.13326.
15. Drapkina OM, Eliashevich SO, Shepel RN. Obesity as a risk factor for chronic non-communicable diseases. Russian Journal of Cardiology. 2016;(6):73-9. (In Russ.) Драккина О. М., Елиашевич С. О., Шепель Р. Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2016;(6):73-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-73-79.
16. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. Circ Heart Fail. 2014;7:740-51. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001583.
17. Beale AL, Meyer P, Marwick TH, et al. Sex Differences in Cardiovascular Pathophysiology: Why Women Are Overrepresented in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2018;138(2):198-205. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034271.
18. Dryer K, Gajjar M, Narang N, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2018;314(5):H1033-42. doi:10.1152/ajpheart.00680.2017.
19. Lopez-de la Mora DA, Sanchez-Roque C, Montoya-Buelna M, et al. Role and New Insights of Pirfenidone in Fibrotic Diseases. Int J Med Sci. 2015;12(11):840-7. doi:10.7150/ijms.11579.
20. Cheng JM, Akkerhuis KM, Battes LC, et al. Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review. Eur J Heart Fail. 2013;15(12):1350-62. doi:10.1093/eurjhf/hft106.
21. Iguchi M, Ura S, Masunaga N, et al. Relationship between VEGF-C levels and all-cause mortality in patients with chronic heart failure. Eur Cardiol. 2018;13(2):129. doi:10.15420/ecr.2018.13.2.PO10.
22. Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, et al. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. Am Heart J. 2008;155:75-81. doi:10.1016/j.ahj.2007.08.013.
23. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2011;57:861-9. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.018.