

хронического иммуновоспалительного процесса и атерогенеза, что приводит к повышению сывороточного уровня биомаркеров воспаления с увеличением ФК ХСН. Значимое повышение сывороточного содержания ФНО- α и ЛП-ФЛА2 у больных СД и ХСНунФВ, перенесших ИМ, по сравнению с таковыми у больных СД и ХСНунФВ свидетельствует об участии хронического иммунного воспаления и атерогенеза в

патогенезе сосудистых осложнений у больных СД и ХСНунФВ. Положительная корреляция сывороточного уровня биомаркеров воспаления с показателями липидного обмена отражает усиление нарушений последнего при прогрессировании ХСН и подтверждает взаимосвязь биомаркеров воспаления ФНО- α и ЛП-ФЛА2 с показателями липидного обмена в патогенезе ХСНунФВ у больных СД.

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-3-283-286

Взаимосвязь фактора дифференцировки роста 15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца

Е.А. Захарьян, Р.Э. Ибрагимова

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,
Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь, Крым, Россия*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), сохраняют главенствующую позицию среди причин смертности в индустриально развитых странах. Атерогенез связан с явлениями субклинического воспаления, иммунологическими проявлениями, стимуляцией прокоагуляционного и фибринолитического процессов, что, безусловно, диктует необходимость дальнейшего поиска лабораторных биомаркеров для оценки риска возникновения, тяжести течения и прогноза заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом.

Одним из активно обсуждаемых сегодня лабораторных показателей является ростовой фактор дифференцировки 15 (growth differentiation factor 15, GDF-15). Известно, что экспрессия GDF-15 связана с ответом на повреждающие стимулы, такие как перегрузка давлением, метаболический стресс и ишемия тканей. В миокарде GDF-15 участвует в процессах миокардиального ремоделирования и фиброза.

Цель: изучение связи уровня GDF-15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ИБС.

Материал и методы. В исследование включены 88 человек (55 мужчин и 33 женщины), из них 78 — пациенты с установленным диагнозом ИБС, 10 — здоровые добровольцы (группа контроля). Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Проведенное исследование было одобрено этическим комитетом учреждения; пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам с ИБС была выполнена коронароангиография с использованием радиаль-

ного или трансфеморального доступов в условиях рентгеноперационной на ангиографической установке «General Electric Optima IGS 330».

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводили с помощью ультразвукового сканера «Samsung Accuvix A30» методом двумерной ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием. Оценивали стандартные структурные параметры желудочков, сократительную и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), состоятельность клапанного аппарата.

Толщина комплекса «интима-медиа», наличие и количество атеросклеротических бляшек, степень стеноза сонных артерий исследовались с помощью дуплексного ультразвукового сканирования внечерепных отделов брахиоцефальных артерий.

Для определения уровня GDF-15 и матриксной металлопротеиназы-9 (ММП9) забор венозной крови проводился натощак до проведения коронарографии. Содержание GDF-15 и ММП9 в сыворотке крови определяли с помощью прямого иммуноферментного анализа с использованием соответственно аналитического набора «ELISA Kit for Growth Differentiation Factor 15 (GDF15)» (Cloud-Clone Corp., Китай) и набора для количественного определения «Quantikine Human MMP-9 (total) Immunoassay» (R&D Systems, США) согласно инструкции производителя.

Для данных, выраженных в дихотомической шкале, в качестве описательных статистик использовали абсолютные и относительные частоты. Для данных, представленных в порядковой

или количественной шкалах, в качестве описательных статистик использовали медиану (Me) и интерквартильный размах [Q25; Q75]. Для оценки статистической значимости различий между двумя группами по каким-либо параметрам использовали критерий Манна – Уитни. Для оценки статистической связи между двумя признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена с оценкой его значимости. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Выявлен более высокий уровень GDF-15 в группе пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). В группе больных ИБС он составил 4,98 [3,15; 8,24] нг/мл, в то время как в группе контроля – 1,95 [0,01; 2,45] нг/мл. Отмечена ассоциация содержания GDF-15 с возрастом пациентов ($r = 0,44$; $p < 0,001$). Продemonстрирована обратная корреляционная связь между частотой сердечных сокращений и уровнем GDF-15 ($r = -0,28$; $p < 0,05$). По данным ЭхоКГ выявлена прямая корреляционная связь между толщиной межжелудочковой перегородки (МЖП) и содержанием GDF-15 ($r = 0,33$; $p < 0,05$). При обследовании пациентов отмечена прямая корреляционная связь между показателем стадии сердечной недостаточности согласно классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко и уровнем GDF-15 ($r = 0,23$; $p < 0,05$). Выявлена прямая зависимость между концентрацией GDF-15 и MMP9 ($r = 0,24$; $p < 0,05$). Отмечена прямая корреляционная связь между содержанием GDF-15 и наличием мультифокального атеросклероза (МФА) ($r = 0,23$; $p < 0,05$), а также достоверность различий показателей GDF-15 между группой пациентов с МФА и пациентов с поражением только коронарных артерий ($p < 0,05$). У пациентов с МФА (24,4 % пациентов с ИБС) уровень GDF-15 составил 7,11 [3,43; 13,89] нг/мл, что статистически значимо больше, чем у пациентов без МФА (3,85 [2,51; 6,91] нг/мл). Также по данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий продемонстрирована прямая корреляционная связь между содержанием GDF-15 и толщиной комплекса «интима – медиа» сонных артерий ($r = 0,28$; $p < 0,05$).

Среди 78 пациентов с ИБС 18 (23,1 %) были госпитализированы для планового проведения операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). У данной группы больных отмечена положительная умеренная значимая корреляция между уровнем GDF-15 и количеством коронарных артерий, потребовавших реваскуляризации ($r = 0,52$; $p < 0,05$). При этом содержание GDF-15 у пациентов, перенесших АКШ двух коронарных артерий, составило 2,67

[1,67; 3,67] нг/мл, трех – 3,68 [3,19; 6,62] нг/мл, четырех – 7,69 [4,63; 12,59] нг/мл.

Обсуждение. GDF-15 впервые был описан как макрофагальный ингибиторный цитокин-1 (macrophage-inhibitory cytokine 1, MIC-1), принадлежащий к семейству трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β). В физиологических условиях GDF-15 в наибольшей степени экспрессирован в плаценте, умеренно – в простате, в низкой концентрации – в мозге, толстом кишечнике, желудке, печени, желчном пузыре, поджелудочной железе, мочевом пузыре, почках и эндометрии. В условиях стресс-индукции кардиомиоциты, адипоциты, макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов также способны к экспрессии GDF-15. TGF- β рецепторы активируются GDF-15 и тем самым активируют SMAD-путь: индуцируют апоптоз и ангиогенез, оказывают антипролиферативный и иммуносупрессивный эффекты, а также подавляют хемотаксис в нейтрофилах. Будучи стресс-индуцированным белком, GDF-15 экспрессируется в ответ на различные цитокины и факторы роста, такие как интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли альфа (TNF α), ангиотензин II, колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), TGF- β и опухолевый супрессорный белок p53. Экспрессия GDF-15 усиливается в кардиомиоцитах после ишемии, реперфузии, перегрузки давлением и механического растяжения.

Установлено, что GDF-15 играет существенную роль в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. Риск возникновения ССЗ при 4-летнем наблюдении зависел от исходной концентрации GDF-15 в плазме крови и значительно возрастал при его повышении. Более того, содержание GDF-15 в плазме оказалось более точным предиктором риска ССЗ, в том числе с летальным исходом, чем другие лабораторные и клинические маркеры. В дальнейшем было показано ухудшение прогноза ССЗ, независимо от причин возникновения, по мере нарастания значений GDF-15 в плазме.

Несмотря на многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов, нами не были обнаружены работы, посвященные изучению роли GDF-15 у пациентов с хроническими формами ИБС. Выявленное нами превалирование показателей GDF-15 в группах пациентов с хроническими формами ИБС в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$), как и наличие прямой зависимости между содержанием GDF-15 и количеством коронарных артерий, потребовавших реваскуляризации при проведении АКШ, согласуется с данными, полученными ря-

дом авторов при изучении больных с острыми формами ИБС (острым коронарным синдромом, инфарктом миокарда и фибрилляцией предсердий). Так, у пациентов с фибрилляцией предсердий продемонстрирована связь уровня GDF-15 с распространенностью атеросклеротического процесса с более высокими значениями маркера среди пациентов с трехсосудистым поражением коронарного русла в сравнении с изолированными стенозами коронарных артерий.

Традиционно GDF-15, наравне с эотаксином-1 (C-C motif chemokine ligand 11, CCL11) и адгезивной молекулой JAM-A (junctional adhesion molecule-A), относят к классу так называемых «белков старости». В настоящем исследовании у пациентов с ИБС обнаружена ассоциация содержания GDF-15 с возрастом пациентов ($r = 0,44$; $p < 0,001$). При обследовании пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий наиболее значимым и независимым предиктором уровня GDF-15 оказался именно возраст. Имеются литературные данные, свидетельствующие о диагностической значимости GDF-15 для выявления митохондриальной дисфункции как одного из признаков старения, связанного с генезом различных возрастных изменений и патологических состояний.

В настоящем исследовании была обнаружена прямая корреляционная связь между толщиной МЖП как показателя гипертрофии ЛЖ и уровнем GDF-15 ($r = 0,33$; $p < 0,05$) в крови. Гипертрофия ЛЖ является доказанным фактором риска неблагоприятных исходов как в общей популяции, так и среди больных ССЗ. Так, повышение уровня GDF-15 коррелирует с ЭхоКГ-показателями диастолической дисфункции ЛЖ, индексом объема левого предсердия и индексом массы миокарда ЛЖ. При изучении связи уровня GDF-15 со структурным ремоделированием ЛЖ было выявлено повышение уровня данного маркера у пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ. Схожие результаты получены в исследовании PIVUS (2009), в котором была обнаружена прямая корреляционная связь между уровнем GDF-15 и выраженностью процессов ремоделирования миокарда и гипертрофии ЛЖ. Однако отмечено антигипертрофическое и антиремоделирующее действия GDF-15, более высокая концентрация GDF-15 у пациентов без гипертрофии МЖП. Также было обнаружено, что GDF-15 подавляет вызванную норэпинефрином гипертрофию миокарда за счет подавления трансактивации рецептора EGF после стимуляции норэпинефрином. Вероятно, описываемая двойственность роли GDF-15 в ремоделировании сердца обусловлена как его антигипертрофическим эффек-

том при посредничестве Smad2/3-пути, так и возможным прогипертрофическим — при активации SMAD1-пути. Тема на данный момент остается открытой для обсуждения и требует проведения дальнейших исследований.

Продолжая описание процессов ремоделирования сердца, необходимо отметить выявленную у больных ИБС прямую корреляционную связь между уровнем GDF-15 и MMP9 ($r = 0,24$; $p < 0,05$). У пациентов, страдающих артериальной гипертензией, с гипертрофией ЛЖ, содержание циркулирующих GDF-15, ИЛ-6 и MMP9 было больше, чем у больных без гипертрофии и здоровых лиц контрольной группы ($p < 0,001$). Кроме того, концентрация GDF-15 положительно коррелировала с уровнем ИЛ-6 и MMP9 в плазме крови.

Продemonстрированная в настоящей работе прямая корреляционная связь между наличием МФА и уровнем GDF-15 ($r = 0,23$; $p < 0,05$), а также статистически значимо большее содержание данного биомаркера у пациентов с МФА в сравнении с пациентами с поражением только коронарных артерий согласуется с данными литературы о связи уровня GDF-15 с вероятностью развития прогноз-определяющих событий в течение года наблюдения у больных с атеросклеротическим поражением 2-3 сосудистых бассейнов.

В последние годы предметом для активного обсуждения является изучение роли GDF-15 при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Необходимо отметить большой спектр исследований, в которых оценивали влияние данного биологического маркера в связи с другими биохимическими показателями, сократительной способностью ЛЖ и параметрами диастолической дисфункции, функциональным классом и стадией ХСН, эффективностью проводимой лекарственной и ресинхронизирующей терапии, развитием будущих сердечно-сосудистых событий, риском госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, вероятностью наступления летальных исходов. Выявлена прямая корреляционная связь уровня GDF-15 со стадией ХСН по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко в группах ХСН с сохраненной и сниженной фракцией выброса ЛЖ, что в свою очередь, согласуется с результатами, полученными в представленном исследовании у больных ИБС.

Заключение. Несмотря на значительное количество научных данных о процессе атерогенеза, механизмы, способствующие его развитию и прогрессированию, продолжают оставаться предметом активных дискуссий. Именно поэтому поиск новых биологических маркеров

стратификации риска для пациентов с ИБС актуален и сегодня. Возможности современных технологий позволяют не только находить и изучать роль новых лабораторных параметров, но и совершенствовать терапевтические подходы к данной категории пациентов. Неоспоримым преимуществом GDF-15 является его стабильность в динамике и легкость внедрения в практику. Проведенное исследование по изучению связи уровня данного биохимического показателя с лабораторным и клинико-функциональным статусом пациентов с ИБС демонстрирует роль GDF-15 как потенциального биомаркера ассо-

циированных с возрастом атеросклеротических изменений сосудистого русла, выраженности гипертрофии миокарда и тяжести сердечной недостаточности, что может создать перспективы в поиске новых мишеней в лечении ССЗ.

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

Источник финансирования: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-3-286-288

Влияние уровня липопротеидов высокой плотности на развитие сердечно-сосудистых событий у пациентов с семейной гиперхолестеринемией

В.А. Корнева, Т.Ю. Кузнецова

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Россия

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — наиболее частое генетически обусловленное нарушение обмена веществ у человека преимущественно за счет повышения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Поскольку частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с СГХС значительно различается, помимо пожизненного накопления холестерина ЛПНП в сосудах, высокий сердечно-сосудистый риск развития ССЗ при СГХС, видимо, определяется влиянием других классических факторов риска, таких как возраст, мужской пол, курение, избыточный вес/ожирение, артериальная гипертензия и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [1–9]. Гиперхолестеринемия индуцирует липидомные и протеомные вариации в частицах ЛПВП, тем самым нарушая их способность стимулировать отток холестерина из макрофагов [10]. Более того, было показано, что частицы ЛПВП пациентов с СГХС менее эффективны в снижении избытка провоспалительных окисленных липидов в ЛПНП по сравнению с частицами, выделенными у пациентов с нормолипидемией [11].

При проведении последующих клинических исследований сообщалось о неоднозначных результатах в отношении концентрации ХС ЛПВП в этой конкретной популяции. Низкое содержание ХС ЛПВП было связано с увеличением сердечно-сосудистого риска на 37 % [1, 7] и, напротив, в других исследованиях, когда СГХС сравнивали с популяциями, не содержащими

СГХС, не было обнаружено различий в концентрации ХС ЛПВП [12].

Цель: проанализировать уровень ЛПВП и отношение шансов (ОШ) развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с СГХС.

Материал и методы. В исследование включены 198 человек с СГХС, средний возраст 49,2 года (18–65 лет), мужчин 92 (45,3 %). СГХС диагностировалась по критериям голландских липидных клиник (DLCN). У 117 (59 %) пациентов диагностирована определенная СГХС. Содержание общего ХС составило $9,7 \pm 0,3$ ммоль/л (среднее арифметическое $\pm$ ошибка среднего), ЛПНП — $6,93 \pm 0,2$ ммоль/л, ЛПВП — $1,54 \pm 0,03$, ТГ — $1,8 \pm 0,2$ ммоль/л. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 105 (53 %) пациентов, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе переносили 64 (32,3 %) пациента.

Рассчитывалось отношение шансов (ОШ), 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Взаимосвязь между уровнем ХС ЛПВП и риском развития ИБС у пациентов с СГХС была следующей. При уровне ЛПВП, составляющем 1 ммоль/л, риск развития ИБС в 1,25 раза выше, ОШ 0,19, 95 % ДИ [0,04; 0,88], $p = 0,034$. При уровне ЛПВП, составляющем 1,1 ммоль/л, шанс развития ИБС в 1,4 раза выше, ОШ 0,30 [0,11; 0,84], $p = 0,023$. При уровне ЛПВП, составляющем 1,2 ммоль/л,