

ИВАНОВА
ЕВГЕНИЯ АНДРЕЕВНА

БИОМАРКЁРЫ ВОСПАЛЕНИЯ, ПОВРЕЖДЕНИЯ И ДИСФУНКЦИИ
МИОКАРДА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С
МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание учёной степени

Кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в ФГАО ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук,
профессор

Федорова Татьяна Алексеевна

Официальные оппоненты:

Барт Борис Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра поликлинической терапии, профессор кафедры;

Мравян Сергей Робертович, доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Защита состоится «22» сентября 2020 года в 14.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.11 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, 37/1 и на сайте организации: www.sechenov.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 года.

Учёный секретарь диссертационного совета

д.м.н., профессор

Дроздов Владимир Николаевич

Актуальность исследования. Последние десятилетия характеризуются ростом распространённости хронической сердечной недостаточности (ХСН) в экономически развитых странах. В США число больных, выписанных из клиники с диагнозом ХСН, за последние двадцать лет возросло на 155%. В целом, около 5 млн пациентов страдают ХСН. В России по результатам "ЭПОХА-О-ХСН" 7,9 млн человек имеют признаки ХСН. Распространённость ХСН I-IV функционального класса (ФК) в европейской части РФ достигает 12,3% среди женщин и 9,86% - среди мужчин [Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2018]. Рост встречаемости в значительной мере связан с увеличением продолжительности жизни населения. Немаловажную роль при этом играют повышение качества диагностики и лечения, в том числе, инфаркта миокарда, эффективное хирургическое лечение ишемической болезни сердца (ИБС), пороков сердца, нарушений ритма. В возрастной группе 70-79 лет распространённость ХСН многократно возрастает, достигая 34,3%, а годовая смертность при клинически выраженной ХСН составляет 612 тыс. больных.

В то же время эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что в России рост ХСН связан не столько с увеличением пожилых больных (средний возраст амбулаторных пациентов с ХСН – 59,6 лет), сколько с широким распространением факторов риска (артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) и др.). Сочетание нескольких атерогенных факторов (абдоминального ожирения (АО), инсулинорезистентности, АГ, гипергликемии, дислипидемии), объединённых в понятие «метаболический синдром» (МС), обуславливает более быстрое развитие ХСН.

Эпидемиологические данные говорят о высокой распространённости МС, которая в общей популяции колеблется от 14 до 25%. В России, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), МС диагностируется у мужчин в возрасте до 40 лет у 18,6%, от 40 до 55 лет – 44,4%; у женщин он встречается реже – 7,3% и 20,8%, соответственно. Чаще МС встречается у лиц среднего и старшего возраста (30-40%). Соответственно этому растёт и его

распространённость. У людей старше 60 лет МС выявляется в 45% случаев [Драпкина О.М., 2012].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что у больных с ХСН и МС отмечается более высокая смертность по сравнению с больными без МС [Miura Y., 2010, Tadaki S., 2016, Tamariz L., 2009, Tanaka S., 2005].

Висцеральная жировая ткань синтезирует и секретирует в кровоток биологически активные вещества с множеством эффектов [Fukuta H., 2011, Кочегура Т.Н., 2013]. Наряду с различными провоспалительными цитокинами, поддерживающими процессы подострого воспаления при МС, значительная роль принадлежит компонентам, ответственным за метаболические нарушения (лептин, адипонектин, аполипопротеины), многофакторные эффекты которых могут влиять на изменения миокарда и прогрессирование ХСН. Особенности изменений биомаркёров воспаления, метаболических нарушений и их роль в ремоделировании миокарда у больных с МС и ХСН изучены недостаточно, что обуславливает необходимость дальнейшей разработки этой проблемы.

Цель работы – изучить биомаркёры воспаления, метаболических нарушений, повреждения миокарда и оценить их роль в ремоделировании миокарда и прогрессировании ХСН у больных МС.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинического течения ХСН у больных с МС;
2. Определить изменения высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) у больных ХСН с МС и без него;
3. Изучить и сопоставить показатели лептина, адипонектина, аполипопротеинов АІ (апоАІ) и В (апоВ) в различных группах больных ХСН;
4. Изучить уровень высокочувствительного тропонина (вчТр) у больных ХСН с МС и без него;
5. Оценить морфо-функциональные показатели миокарда в различных группах больных ХСН;

6. Выявить корреляционные связи лабораторных и морфо-функциональных показателей миокарда и определить значение активности воспаления и метаболических нарушений в ремоделировании миокарда у больных с МС.

Научная новизна исследования:

1. Впервые проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное исследование с определением факторов воспаления (СРБ), органоспецифических маркёров, продуцируемых жировой тканью (лептин, адипонектин), белковых маркёров липидного транспорта (аполипопротеины), маркёров повреждения (вчТр), дисфункции миокарда (N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP)) и морфо-функциональных показателей миокарда, позволивших определить вклад МС в процессы ремоделирования миокарда и прогрессирования ХСН у данной категории больных; оценить диагностическое значение лабораторных показателей.
2. Установлены особенности клинического течения, повреждения и морфо-функциональных изменений миокарда у больных ХСН с МС и без него.
3. Показано значительное достоверное увеличение у больных ХСН с МС СРБ, лептина и снижение адипонектина. Определены связи субклинического воспаления, метаболических нарушений с клиническими характеристиками МС, ФК ХСН, показателями вчТр, NTproBNP, толщины эпикардального жира (ТЭЖ), гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), показателями диастолической функции ЛЖ.
4. Установлено, что у больных ХСН III-IV ФК и МС определение белковых маркёров липидного транспорта (апоВ, апоАI и их соотношения) более информативно, чем традиционные показатели (общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП)), что представляет дополнительные возможности в оценке нарушений липидного обмена.
5. Доказано, что степень повреждения и ремоделирования миокарда у больных ХСН и МС в значительной мере обусловлены активностью воспаления и эффектами факторов, продуцируемых жировой тканью (лептин, адипонектин).

Теоретическая и практическая значимость работы. Материалы исследования уточняют особенности формирования и течения ХСН у больных МС. Субклиническое воспаление и метаболические нарушения включаются дополнительными звеньями в изменения миокарда и прогрессирование ХСН, что важно учитывать при разработке профилактических и лечебных мероприятий для улучшения качества жизни и прогноза у больных МС.

Исследование биомаркёров воспаления (СРБ), метаболических нарушений (лептин, адипонектин), повреждения миокарда (вчТр) рекомендовано у больных МС для оценки тяжести течения ХСН.

У пациентов с МС целесообразно при эхокардиографическом исследовании определять ТЭЖ, что важно учитывать в комплексной оценке степени висцерального ожирения, метаболических нарушений и тяжести течения ХСН.

У больных ХСН высоких ФК традиционные показатели атерогенных липидов могут быть неинформативны. Рекомендовано определение апоВ, апоАІ и их соотношения для выявления дислипидемии у больных с МС и ХСН.

Положения, выносимые на защиту:

1. ХСН у больных МС характеризуется более ранним дебютом, тяжёлым прогрессирующим течением с развитием высоких ФК, значительными достоверными изменениями морфо-функциональных показателей миокарда, характеризующих гипертрофию ЛЖ и правого желудочка (ПЖ), диастолическую функцию ЛЖ, размеры левого предсердия (ЛП), лёгочную гипертензию (ЛГ); увеличением ТЭЖ (по сравнению с больными ХСН без МС).
2. Развитие ХСН у больных МС сопровождается достоверным (по сравнению с группой без МС) увеличением уровня СРБ, изменением показателей органоспецифических маркёров, продуцируемых жировой тканью – лептина, адипонектина, уровень которых коррелирует с ТЭЖ, клинико-лабораторными характеристиками МС и ХСН, ФК ХСН, морфо-функциональными показателями миокарда.
3. У больных ХСН с МС определяются повышенные уровни вчТр в крови, что свидетельствует о некоронарогенном поражении миокарда у этой категории

больных. Концентрация вчТр коррелирует с показателями, характеризующими выраженность субклинического воспаления и метаболических нарушений, ТЭЖ, ФК ХСН и NTproBNP.

4. Выраженность повреждения и ремоделирования миокарда у больных МС обусловлены активностью воспаления, дисметаболическими нарушениями, и в значительной мере определяют тяжесть течения ХСН.

Степень достоверности и апробации результатов. Материалы диссертации представлены на XXI международной практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва, 2017 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2017 и 2018 гг.), Национальном конгрессе Сердечная недостаточность (Москва, 2018 г.). Апробация диссертационной работы проведена 18.12.2019 г. на совместном заседании сотрудников кафедры терапии Института профессионального образования, кафедры госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации, сотрудников ГБУЗ ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ.

Внедрение результатов в практику. Основные положения диссертационной работы внедрены в педагогический процесс и обсуждаются на семинарах и лекциях с клиническими ординаторами, врачами, обучающимися по программе переподготовки специалистов и повышения квалификации по специальностям Общая врачебная практика и Терапия на базе кафедры терапии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России. С учётом полученных в работе данных разработаны методические основы оценки тяжести течения хронической сердечной недостаточности у больных с МС и внедрены в практику работы терапевтических отделений ГКБ имени С.П. Боткина.

Личный вклад автора. Автор самостоятельно осуществляла набор пациентов в группы, их клиническое, инструментальное и лабораторное

обследование. Проводила оценку состояния больных через 6 месяцев после госпитализации. Автор участвовала в проведении лабораторных и эхокардиографических исследований, заполняла специально разработанные клинические карты и отчётные формы. Автором лично проведена статистическая обработка обобщённого материала, результаты которого легли в основу основных положений, выводов и практических рекомендаций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует формуле специальности 14.01.04 – внутренние болезни. Результаты проведённого исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2 и 3 паспорта внутренних болезней.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 научные работы (из них 3 - оригинальные) и 6 тезисов в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования Российской Федерации.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографии, включающей 253 источников, в том числе – 66 отечественных и 139 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 24 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования. Было обследовано 74 больных с ХСН II-III ФК, включая 37 пациентов (50%) с признаками МС, находившихся на лечении в ГБУЗ ГKB имени С.П. Боткина ДЗМ в период с 2014 по 2019 гг. и наблюдавшихся в последующем амбулаторно в течение полугода.

Диагноз ХСН устанавливался согласно Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности по диагностике и лечению ХСН.

Функциональный класс ХСН оценивали по критериям NYHA. Диагноз МС устанавливался по критериям ВНОК от 2009 г.

Среди пациентов было 36 мужчин (48,6%) и 38 женщин (51,4%). Средний возраст мужчин и женщин составил $67,7 \pm 13,8$ и $79,5 \pm 7,9$ лет соответственно. Больные в возрасте до 60 лет составили 17,6% (13 человек), от 60 до 80 лет – 43,2% (32 человека), более 80 лет – 39,2% (29 человек).

Сахарным диабетом 2 типа страдали 24 человека (32,4%), гипертонической болезнью (ГБ) – 68 пациентов (91,9%), в том числе ГБ I стадии – 1 больной (1,4%), II стадии – 38 больных (51,4%), III стадии – 29 больных (39,2%). Причиной ХСН у всех пациентов являлась ИБС. 18 больных (24,3%) имели в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ), среди которых два человека (2,7%) перенесли повторный ИМ. 15 пациентов (20,3%) имели дегенеративные пороки сердца. Трём больным (4,1%) ранее была выполнена операция аорто-коронарного и/или маммарно-коронарного шунтирования (АКШ/МКШ) в связи с многососудистым поражением коронарного русла. У 41 пациента (55,4%) выявлялась фибрилляция предсердий, из них у 8 больных (10,8%) – пароксизмальная форма, у 34 больных (45,9%) – постоянная форма. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) ранее переносили 8 пациентов (10,8%), в том числе дважды – 2 пациента (2,7%).

Дебют ГБ наступал, в среднем, в возрасте $52,6 \pm 6,9$ лет, СД 2 типа – $55,3 \pm 5,8$, ХСН – $66,5 \pm 8,1$ года.

При поступлении II ФК ХСН установлен у 19 человек (25,7%), III ФК – у 55 человек (74,3%).

В исходе госпитализации у 22 больных (29,7%) отмечалось улучшение (переход на фоне лечения в более низкий ФК по NYHA), без изменения (оставался прежний ФК по NYHA) – 45 пациентов. Летальный исход в период госпитализации наблюдался у 7 больных при явлениях нарастающей и рефрактерной к терапии ХСН. Через 6 месяцев наблюдения у 32 (43,2%) больных состояние после госпитализации оставалось стабильным, у 31 (41,9%) отмечалось ухудшение. В течение полугода наблюдения умерли 4 человека.

Методы исследования. Плановое клинико-лабораторное и инструментальное обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, измерение массы тела, роста, окружности талии, общий анализ крови, биохимическое исследование крови (в том числе уровень глюкозы натощак), общий анализ мочи, электрокардиографию (ЭКГ).

Специальная программа исследования включала:

- Определение концентрации вчСРБ определяли количественным иммунотурбодиметрическим методом на биохимическом анализаторе KoneLab-20. Референсные значения СРБ – 0,0-5,0 мг/л.
- Определение концентрации лептина и адипонектина производили методом иммуноферментного анализа с помощью реагентов «HUMAN LEPTIN ELISA» («Diagnostic System Laboratories Inc.», США) и «Human Adiponectin ELISA Kit» («B-Bridge International», Inc., США).
- Определение показателей липидного обмена (ХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, триглицеридов (ТГ)) в сыворотке крови проводили на биохимическом анализаторе KoneLab-20 с использованием диагностических наборов реактивов фирмы «ДиаСис», Германия. Референсные показатели ХС – 3,9-5,2 ммоль/л, ХС-ЛПНП – 0,0-4,0 ммоль/л, ХС-ЛПВП – 0,9-2,6 ммоль/л, ТГ – 0,2-2,25 ммоль/л.
- Определение концентрации апоАI и апоВ100 проводили методом нефелометрии с помощью диагностических наборов реагентов на анализаторе белков Turbox plus, производства Orion Diagnostika.
- ВчТр в сыворотке крови определяли методом хемилюминисцентного ферментативного анализа на микрочастицах (СМIA) на автоматическом анализаторе ARCHITECT i2000 SR (Abbott Laboratories, США).
- Определение уровня NTproBNP проводилось с использованием автоматизированной системы для гетерогенного иммунохимического анализа с непрерывной загрузкой образцов Elecsys 2010 rack/disk (Roche, Швейцария).

Все лабораторные исследования проводились под руководством д.м.н., профессора кафедры клинической лабораторной диагностики РМАНПО Ройтмана А.П.

Эхокардиографическое исследование (эхоКГ) проводилось на ультразвуковых приборах Tehnos и MaLab 90 (EsaoteSpA, Италия).

Оценивали морфо-функциональные показатели миокарда, в том числе характеризующие гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), размеры камер сердца, фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), состояние клапанного аппарата, лёгочной гипертензии, показатели, характеризующие диастолическую дисфункцию миокарда, а также определение ТЭЖ. ЭхоКГ исследование проводили под руководством д.м.н., профессора кафедры ультразвуковой диагностики РМАНПО Рыбаковой М.К.

Все исследования проводили при поступлении в стационар. Динамику состояния больных оценивали клинически в течение 6 месяцев.

Все больные получали стандартную терапию ХСН, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторы, спиронолактон, петлевые диуретики, при необходимости – дигоксин (13 человек), гиполипидемические (4 больных) и сахароснижающие (10 пациентов) препараты, инсулинотерапию (2 человека).

Статистическая обработка результатов производилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ SPSS Statistics version 21 и Microsoft Excel 2010. Определялось среднее значение (M), стандартная ошибка среднего (m). Для сравнения средних значений зависимых выборок использовался критерий Уилкоксона, для сравнения независимых выборок - метод медиан, критерий Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$ (среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего). Все параметры были также оценены с помощью корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции (r). В качестве критического уровня достоверности различий был принят уровень 0,05.

Исследования осуществляли в двух группах больных. I группу составили 37 больных ХСН и МС, II (контрольную) группу – 37 пациентов ХСН без признаков МС.

Результаты исследования

Клиническая характеристика больных ХСН

Среди больных с ХСН и МС (I группа) был 21 мужчина (56,8%) и 16 женщин (43,2%). Во II группе – 15 мужчин (40,5%) и 22 женщины (59,5%).

В обеих группах подавляющее большинство составляли больные старше 60 лет. Средний возраст пациентов с МС $70,7 \pm 13,2$, без МС $76,9 \pm 11,3$.

У больных I группы средние показатели индекса массы тела (ИМТ) достоверно превышали показатели II группы ($34,0 \pm 3,2$ и $27,5 \pm 5,6$ кг/м², соответственно).

У больных с ХСН и МС дебют АГ ($48,1 \pm 5,8$ лет в I группе и $57,7 \pm 4,0$ во II группе), СД 2 типа ($53,9 \pm 4,8$ лет в I группе и $62,3 \pm 5,3$ во II группе), ИБС, манифестация симптомов ХСН ($63,8 \pm 7,1$ лет в I группе и $69,2 \pm 8,2$ во II группе) наступали раньше, чем в группе контроля (рис. 1А).

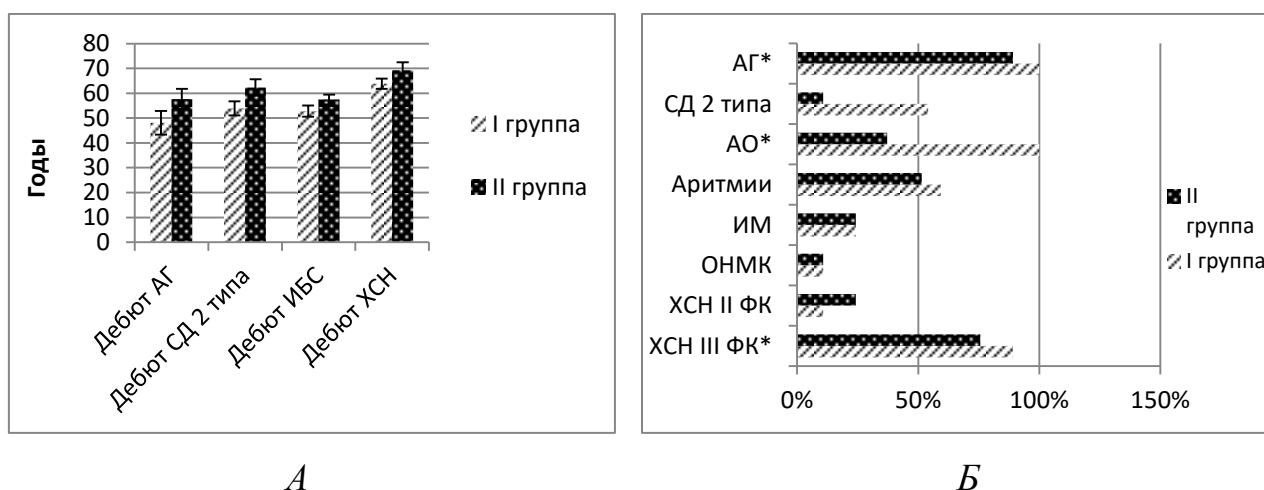


Рис. 1. Клиническая характеристика больных ХСН с МС (I группа) и без него (II группа).

Больные I группы чаще страдали АГ (37 человек в I группе и 33 – во II группе), СД 2 типа (20 больных I группы и 4 – II группы) (рис. 1Б). У пациентов с МС закономерно чаще встречалось АО. У больных I и II групп частота ранее перенесенного ОНМК определялась одинаково часто – у 4

пациентов (рис. 1Б). При этом в группе с МС у 2 больных – повторные ОНМК на фоне высокой АГ, у трёх пациентов II группы ОНМК произошло на фоне тахисистолической формы фибрилляции предсердий. По данным анамнеза, 9 пациентов в каждой группе переносили ИМ, в том числе 2 больных II группы – повторный. Операция АКШ выполнялась ранее двум больным ХСН и МС и одному – II группы (рис. 1Б). У пациентов II группы чаще определялись дегенеративные пороки сердца (в I группе - 73%, во II группе - 86,5%).

Самыми частыми вариантами МС были: сочетание АО, АГ, пониженного уровня ХС-ЛПВП, повышенного уровня гликемии натощак (45,9%); АО, АГ, пониженного уровня ХС-ЛПВП (13,5%); АО, АГ, пониженного уровня ХС-ЛПВП, повышенного уровня гликемии натощак, повышенного уровня ХС-ЛПНП (8,1%).

У больных с МС ХСН клинически протекала тяжелее: ФК ХСН был выше (III ФК составил в I группе 89,2% больных и 75,7% во II группе) (рис. 1Б); в полтора раза чаще наблюдалась одышка в покое или при минимальной физической нагрузке (21,6% и 16,2%, соответственно), застойные явления в лёгких (54,1% в I и 40,5% - во II группе), выраженные отёки нижних конечностей (78,4% в I и 73% во II группе), двусторонний гидроторакс (48,6% в I группе и 21,6% в контрольной группе), диффузный цианоз (18,9% и 10,8%, соответственно).

В исходе госпитализации 64,9% больных ХСН и МС и 56,8% больных без признаков МС были выписаны без существенного улучшения. В стационаре умерли 4 пациента I группы, 3 пациента – группы контроля. Во всех случаях смерть наступала на фоне явлений прогрессирующей и рефрактерной к терапии ХСН. Через 6 месяцев наблюдения у 16 больных с МС и 15 пациентов II группы отмечалось клиническое ухудшение с нарастанием ФК ХСН. В послегоспитальном периоде в течение полугодового наблюдения умерли 2 пациента ХСН и МС и 2 – II группы.

Маркёры воспаления и метаболических нарушений больных ХСН

Уровень СРБ, являющегося ключевым компонентом воспалительного процесса, был повышен у 98% больных ХСН и МС (I группа) и 57% больных II группы. Средние показатели в I группе составили $32,97 \pm 4,37$ мг/л. При этом у 15 из 37 больных уровень белка превышал референсные значения в 10 и более раз и достигал у отдельных пациентов 73,1-87,9 мг/л (рис. 2А). У больных II ФК ХСН средний уровень СРБ составил $24,44 \pm 6,3$ мг/л, III ФК – $29,28 \pm 4,11$ мг/л ($p > 0,05$). У пациентов I группы выявлена прямая корреляционная связь значения СРБ с ФК ХСН ($r = 0,346$, $p < 0,05$) и отрицательная – с возрастом больных, когда манифестировала ГБ ($r = -0,437$, $p < 0,05$).

Уровень лептина, важнейшего провоспалительного адипокина, являющегося маркёром ожирения и фиброза, был увеличен у всех больных ХСН и МС. В I группе показатели превышали референсные значения в десятки раз, в 11 наблюдениях они были выше 70 нг/мл, в 7 – более 100 нг/мл (при норме от 2,0 до 11,1 нг/мл). В группе ХСН без МС у 15 из 37 больных уровень лептина не превышал референсных значений, большинство показателей находились в диапазоне 10-30 нг/мл (рис. 2Б). Средний уровень маркёра составил в I группе $69,46 \pm 13,84$ нг/мл, во II группе – $23,44 \pm 5,45$ нг/мл ($p < 0,01$). В целом, у больных III ФК показатели лептина почти в два раза превышали таковые у пациентов II ФК ($52,84 \pm 10,24$ нг/мл и $27,96 \pm 6,19$ нг/мл, соответственно). У больных МС и ХСН установлены прямые корреляционные связи лептина с ИМТ ($r = 0,436$, $p < 0,05$), ФК ХСН ($r = 0,384$, $p < 0,05$), уровнем СРБ ($r = 0,371$, $p < 0,001$), обратная – с возрастом дебюта ГБ ($r = -0,572$, $p < 0,05$).

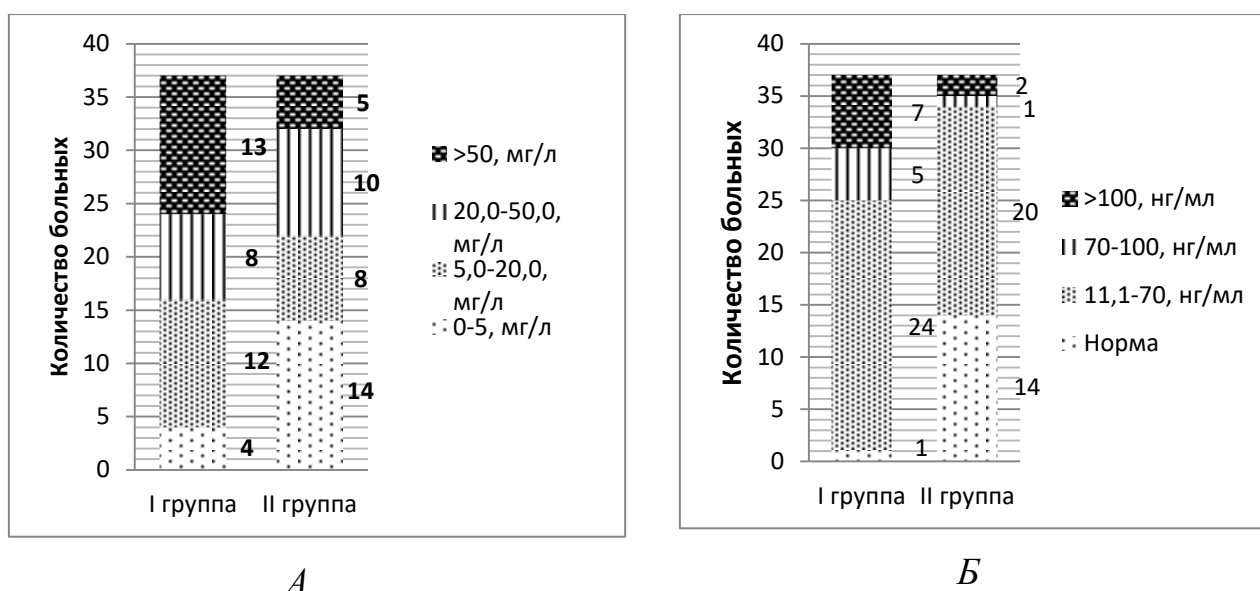


Рис. 2. Распределение больных ХСН с МС и без него в зависимости от значений показателей (А – СРБ, мг/л, Б – лептин, нг/мл).

Анализ результатов определения полипептида **адипонектина**, обладающего антиатерогенным, антидиабетическим и противовоспалительным эффектами, выявил достоверные различия в группах больных ХСН. У пациентов с МС он составил $12,96 \pm 1,33$ мкг/мл, у больных II группы – $20,64 \pm 1,44$ мкг/мл ($p < 0,001$) (рис. 3). Непараметрические методы статистики подтвердили наличие достоверных различий показателей у женщин и мужчин с более низкими уровнями адипонектина у последних ($p < 0,001$). Минимальные значения адипонектина в I группе составили 3,9 мкг/мл, во II – 8,19 мкг/мл. Установлена обратная корреляционная связь между уровнями адипонектина и СРБ ($r = -0,389$, $p < 0,05$), адипонектина и лептина ($r = -0,444$, $p < 0,001$). Более низкие показатели адипонектина ассоциировались с выраженным АО ($r = -0,277$, $p < 0,05$) и высоким ИМТ ($r = -0,512$, $p < 0,05$).

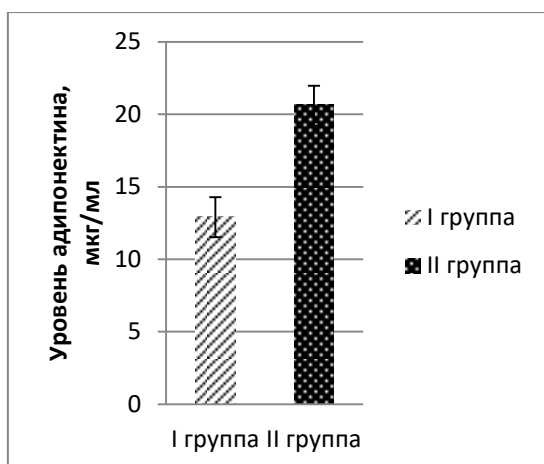


Рис. 3. Уровень адипонектина у больных I и II групп.

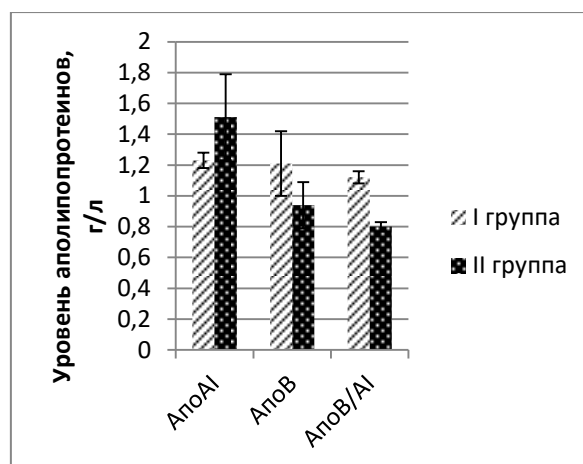


Рис. 4. Уровень аполипопротеинов у больных I и II групп.

При исследовании **показателей липидного обмена** в группе больных ХСН с МС уровень ХС составил $4,03 \pm 0,21$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $2,55 \pm 0,16$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $0,74 \pm 0,05$ ммоль/л. Показатели в контрольной группе не имели существенных отличий ($4,15 \pm 0,23$ ммоль/л, $2,38 \pm 0,14$ ммоль/л, $0,8 \pm 0,04$ ммоль/л, соответственно). Достоверные различия получены при определении ТГ (в I группе – $1,42 \pm 0,12$ ммоль/л, во II – $1,06 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,05$). Выявлены прямые корреляционные связи лептина с уровнем ТГ ($r = 0,501$, $p < 0,05$), ХС-ЛПНП ($r = 0,452$, $p < 0,05$).

При исследовании **уровня белка апоAI**, являющегося структурной основой ЛПВП, осуществляющих транспорт липидов от периферических тканей к печени, у больных ХСН и МС пониженные или находившиеся на нижней границе референсных значений показатели определялись в 50% , во II группе – в 30% наблюдений. Средний уровень апоAI в I группе составил $1,23 \pm 0,05$ г/л, во II группе – $1,51 \pm 0,28$ г/л ($p > 0,05$) (рис. 4). Наиболее низкие средние показатели апоAI отмечались у пациентов I группы с летальным исходом в течение 6 месяцев наблюдения (I группа – $0,91 \pm 0,2$ г/л). Установлена обратная корреляционная связь показателей апоAI и АО ($r = -0,287$, $p < 0,05$), апоAI и СРБ ($r = -0,313$, $p < 0,05$).

Показатели апоВ, представляющего собой основу липопротеинов, несущих липиды к периферическим тканям, у большинства больных в обеих

группах находились в пределах референсных значений. У 8 больных I группы и 5 больных II группы уровень апоВ был повышен. Средние показатели у больных ХСН с МС составили $1,21 \pm 0,07$ г/л, во II группе – $0,94 \pm 0,05$ г/л ($p > 0,05$) (рис. 4). Выявлена прямая корреляция между уровнем апоВ и лептина ($r = 0,331$, $p < 0,05$).

Соотношение апоВ/апоАI оказалось более информативным. Коэффициент составил $1,12 \pm 0,46$ у больных с МС и достоверно превышал показатели в группе контроля ($0,8 \pm 0,32$) ($p < 0,05$) (рис. 4). Отмечена корреляционная связь соотношения апоВ/апоАI с АО ($r = 0,42$, $p < 0,05$), ФК ХСН ($r = 0,463$, $p < 0,05$), уровнем ХС-ЛПНП ($r = 0,518$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,476$, $p < 0,05$), СРБ ($r = 0,329$, $p < 0,05$).

Маркёры повреждения и дисфункции миокарда

В группе МС и ХСН **уровень вчТр** превышал референсные значения у всех больных, средние показатели составили $0,0286 \pm 0,00324$ нг/мл (рис. 5). Более высокие показатели определялись у больных с III ФК ХСН ($0,0311 \pm 0,007$ нг/мл, с II ФК – $0,0178 \pm 0,004$ нг/мл, $p < 0,001$). Во II группе повышенные показатели вчТр определялись у 31 из 37 больных, средние значения составили $0,0162 \pm 0,008$ нг/мл (рис. 5). У больных ХСН III ФК показатели превышали уровень II ФК, однако достоверной разницы получено не было ($p > 0,05$). Установлена прямая корреляционная связь уровня вчТр с рядом клинических факторов (ранний дебют ИБС, СД 2 типа, ФК ХСН), а также показателями лептина ($r = 0,279$, $p < 0,05$), СРБ ($r = 0,486$, $p < 0,05$), NTproBNP ($r = 0,821$, $p < 0,05$), размерами камер сердца ($p < 0,05$).

У всех пациентов **показатели NTproBNP** превышали нормальные значения. Средний уровень NTproBNP в группе ХСН и МС составил $2721,38 \pm 1635,72$ пг/мл. У 24 больных уровень маркёра превысил 2000 пг/мл. Во II группе концентрация NTproBNP составила $2412,99 \pm 1586,44$ пг/мл. Максимальные значения достигали 6187,6 пг/мл в I группе и 5966,0 пг/мл во II. Выявлена прямая корреляционная связь значений NTproBNP с уровнем

лептина ($r=0,315$, $p<0,05$) и обратная – с показателем адипонектина ($r=-0,379$, $p<0,05$) (рис. 6).

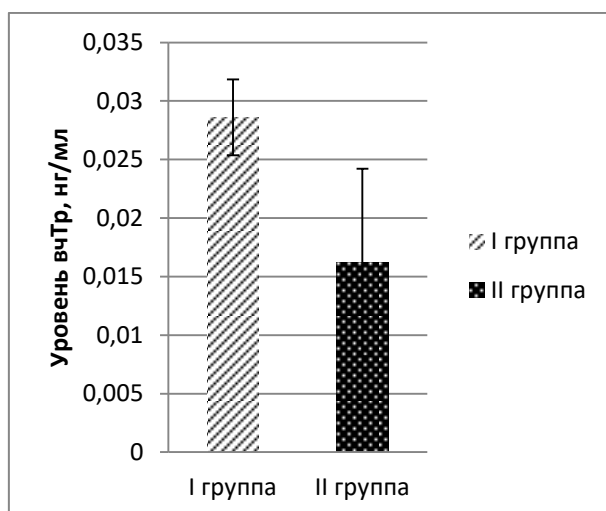


Рис. 5. Средний уровень вчТр у больных I и II групп.

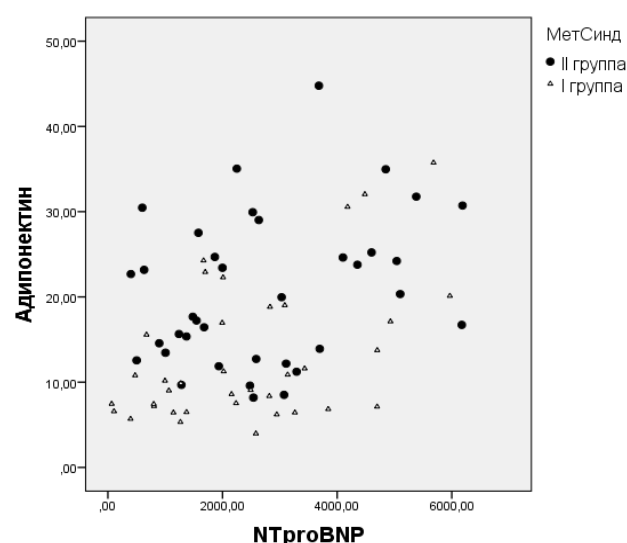


Рис. 6. Распределение уровней адипонектина и NTproBNP в I и II группах.

Морфо-функциональные показатели миокарда

По данным эхоКГ исследования, показатели, характеризующие ГЛЖ, у больных ХСН с МС достоверно превышали таковые во II группе обследованных (табл. 1). В обеих группах отмечалась дилатация левых отделов сердца, более выраженная у больных с МС (табл. 1).

Табл. 1. Показатели эхоКГ у больных ХСН.

	Все (n=74)	I группа	II группа
ЛЖ, мм	52±13,9	53,8±16,9	50,9±12,3
ММ ЛЖ, г	279,2±19,3	356,3±15,1*	240,2±22,9*
МЖП, мм	13,4±2,8	14,6±3,3*	12,2±2,3*
ЗСЛЖ, мм	11,9±2,5	12,9±2,9*	10,8±2,2*
ПЖ, мм	29,9±8,3	32,6±9,3*	27,8±6,7*
ЛП (длина), мм	46,5±8,2	50,1±10,3*	47,3±5,9*
ЛП (ширина), мм	50,2±8,8	51,8±11,3*	48,9±5,7*
Аорта, мм	34,9±3,2	35,7±3,6	34,5±2,8
КДО, мл	146,4±70,1	151,9±55,7	142,5±57,3
КСО, мл	90,4±49,8	94,2±43,8	84,4±51,9
КДР, мм	54,7±9,1	55,4±8,8	53,8±9,7
ЛГ, мм рт.ст.	52,2±17,7	53,4±18,4	50,7±17,2
ФВ ЛЖ, %	46,8±12,5	47,9±13	45,8±12,2
ТЭЖ, мм	5,19±1,3	6,48±0,41**	4,29±0,94**

* $p<0,05$, ** $p<0,001$

Величина ТЭЖ, маркёра висцерального ожирения, была достоверно выше у больных ХСН и МС ($6,48 \pm 0,41$ мм и $4,29 \pm 0,94$ мм у больных группы сравнения, $p < 0,001$) (табл. 1).

При измерении параметров, характеризующих диастолическую функцию миокарда, существенной разницы по показателям (V_e , V_a , DTe , $IVRT$, E' , E/E') обнаружено не было. Установлено достоверное увеличение соотношения скоростей пика E к A (V_e/V_a) в группе больных с МС ($1,59 \pm 0,3$) по сравнению с показателями II группы ($0,8 \pm 0,41$) ($p < 0,05$).

Следует отметить, что в группе МС у больных с клинически выраженной ХСН определялась сохранная и промежуточная ФВ ЛЖ при изменённых показателях диастолической функции, что свидетельствует о вкладе диастолической дисфункции миокарда в генез ХСН у данной категории больных.

Выявлены корреляционные связи морфо-функциональных показателей миокарда с маркёрами воспаления и метаболических нарушений: уровня лептина с массой миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) ($r = 0,68$, $p < 0,05$), толщиной межжелудочковой перегородки (МЖП) ($r = 0,423$, $p < 0,05$), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) ($r = 0,543$, $p < 0,005$), показателями диастолической дисфункции V_e ($r = -0,994$, $p < 0,005$), ТЭЖ ($r = 0,546$, $p < 0,05$) (рис. 7). Низкие показатели адипонектина ассоциировались с увеличением ТЭЖ (>5 мм) ($r = -0,612$, $p < 0,05$); маркёра воспаления СРБ с толщиной МЖП ($r = 0,423$, $p < 0,05$), ЗСЛЖ ($r = 0,543$, $p < 0,05$), ТЭЖ ($r = 0,356$, $p < 0,05$). Установлены прямые корреляционные связи маркёров повреждения вчТр с ММ ЛЖ ($r = 0,264$, $p < 0,05$), МЖП ($r = 0,572$, $p < 0,05$), размерами ЛП ($r = 0,644$, $p < 0,05$), NTproBNP с DTe ($r = 0,711$, $p < 0,05$), ТЭЖ ($r = 0,481$, $p < 0,05$) (рис. 7).

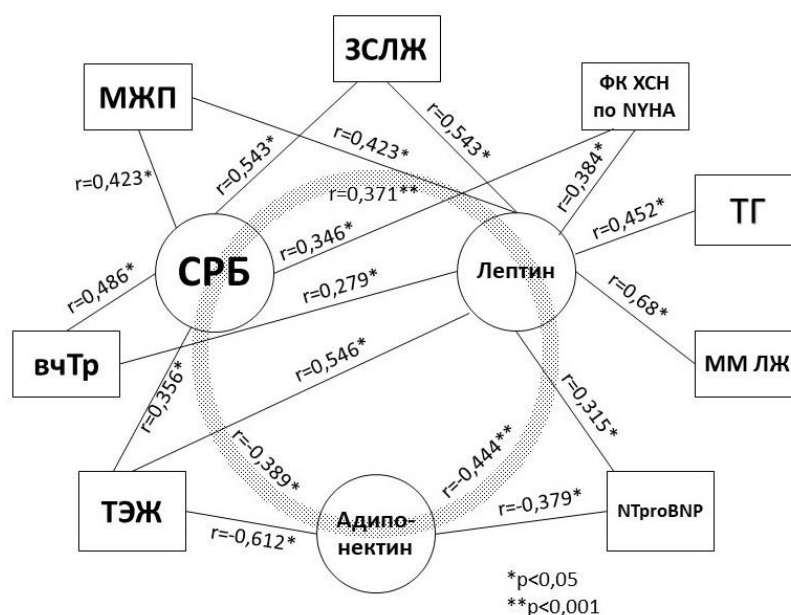


Рис. 7. Достоверные корреляционные связи лабораторных маркёров и морфо-функциональных показателей.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что многофакторные эффекты компонентов, вырабатываемых жировой тканью у больных МС с развитием воспалительных и дисметаболических процессов, оказывают существенное влияние на клинику ХСН, которая характеризуется более ранним развитием и тяжёлым течением, на морфо-функциональные показатели миокарда со значительной гипертрофией миокарда желудочков, увеличением размеров камер сердца, диастолической дисфункцией, лёгочной гипертензией. При этом степень массы миокарда ЛЖ ассоциирована с ТЭЖ. У больных с МС обнаружено увеличение вчТр, достоверно превышающего уровни у больных без МС. Установленные корреляционные связи свидетельствуют о важной роли воспаления, дисметаболических нарушений в повреждении миокарда, его ремоделировании и прогрессировании ХСН у этой категории больных.

Выводы:

1. ХСН на фоне МС при сравнении с группой больных без МС развивалась в среднем на 7 лет раньше, чаще отмечалась у мужчин (56,8%), характеризовалась более тяжёлым течением (III ФК 89,2%, 75,7% во II группе), высокой частотой выраженного отёчного синдрома; более ранним дебютом ИБС и АГ. Самым частым вариантом МС (45,9%) было сочетание

абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, пониженного уровня ХС-ЛПВП, повышенного уровня гликемии натощак.

2. Уровень СРБ повышен у 98% больных МС и ХСН. Средние показатели составили $32,97 \pm 4,37$ мг/л; активность субклинического воспаления была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Разница средних значений СРБ у больных II и III ФК ХСН оказалась незначительной.
3. У 100% больных МС и ХСН определяется высокий уровень лептина, более чем в половине наблюдений в 10 и более раз превышающий референсные значения. Средние показатели были достоверно выше уровня маркера в контрольной группе ($69,46 \pm 13,84$ и $23,44 \pm 13,23$ нг/мл, соответственно, $p < 0,001$). При этом показатели адипонектина закономерно снижаются у больных с МС; средний уровень имеет достоверные различия с группой контроля ($p < 0,001$). Выявлены прямые корреляционные связи показателей лептина с уровнем СРБ, ХС-ЛПНП, ФК ХСН, ТЭЖ, гипертрофией ЛЖ, обратные – с показателями адипонектина.
4. У 50% больных МС и ХСН и 30% - контрольной группы определяются пониженные показатели апоАI. Разница средних уровней апоАI в I и II группах, у больных II и III ФК оказалась недостоверной. АпоВ у 13 больных (17,6%) был повышен, у большинства пациентов обеих групп находился в пределах референсных значений. Соотношение апоВ/апоАI оказалось более информативным по сравнению с показателями атерогенных липидов и составило у больных с МС $1,12 \pm 0,46$ и $0,8 \pm 0,32$ в группе контроля ($p < 0,05$). Установлены ранговые корреляционные связи апоВ/апоАI с ФК ХСН, показателями ХС-ЛПНП, ТГ.
5. Уровень вчТр был повышен у 100% больных ХСН и МС и 83,7% - без МС. Средние показатели вчТр в I группе превышали уровень маркера в группе контроля ($p > 0,05$); значения маркера у больных III ФК были достоверно выше, чем у больных II ФК ХСН ($p < 0,001$). Установлены корреляционные связи уровня вчТр с рядом клинических факторов (ранний дебют ИБС, СД 2 типа,

ФК ХСН), показателями лептина, СРБ, уровнем NTproBNP, ГЛЖ, размерами камер сердца.

6. У больных ХСН и МС по сравнению с группой контроля определялись более выраженные гипертрофия миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ, $p < 0,05$, ЗСЛЖ, $p < 0,05$, МЖП, $p < 0,05$), диастолическая дисфункция ЛЖ (V_e/V_a , $p < 0,05$), размеры ЛП ($p < 0,05$), ПЖ ($p < 0,05$), лёгочная гипертензия ($p > 0,05$), ТЭЖ ($p < 0,001$).
7. У больных МС и ХСН установлены прямые корреляционные связи лептина с уровнем СРБ ($r = 0,37$, $p < 0,001$), ХС-ЛПНП ($r = 0,501$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,452$, $p < 0,05$), апоВ ($r = 0,331$, $p < 0,05$), вчТр ($r = 0,279$, $p < 0,05$), NTproBNP ($r = 0,315$, $p < 0,05$), ТЭЖ ($r = 0,546$, $p < 0,05$), МЖП ($r = 0,423$, $p < 0,05$), ЗСЛЖ ($r = 0,543$, $p < 0,05$), ММ ЛЖ ($r = 0,68$, $p < 0,05$), ФК ХСН ($r = 0,384$, $p < 0,005$) и обратные с адипонектином ($r = -0,444$, $p < 0,001$), показателем диастолической функции V_e ($r = -0,994$, $p < 0,005$); прямые связи СРБ с уровнем вчТр ($r = 0,486$, $p < 0,05$), соотношением апоВ/апоАI ($r = 0,329$, $p < 0,05$), толщиной МЖП ($r = 0,423$, $p < 0,05$), ЗСЛЖ ($r = 0,543$, $p < 0,005$), ТЭЖ ($r = 0,356$, $p < 0,05$), ФК ХСН ($r = 0,346$, $p < 0,005$) и обратная с уровнем апоАI ($r = -0,313$, $p < 0,05$), адипонектином ($r = -0,389$, $p < 0,05$); обратная корреляционная связь адипонектина с NTproBNP ($r = -0,379$, $p < 0,05$), ТЭЖ ($r = -0,612$, $p < 0,05$). Установленные корреляционные связи свидетельствуют о важной роли субклинического воспаления, метаболических нарушений в повреждении миокарда, его ремоделировании и тяжести течения ХСН.

Практические рекомендации:

1. Исследование биомаркёров воспаления (СРБ), метаболических нарушений (лептина, адипонектина), повреждения миокарда (вчТр) рекомендовано у больных МС в комплексной оценке тяжести течения ХСН.
2. У пациентов с МС целесообразно при эхокардиографическом исследовании определять ТЭЖ ($> 5,5$ мм), величину показателя следует учитывать в комплексной оценке метаболических нарушений и тяжести течения ХСН.
3. У больных ХСН III-IV ФК традиционные показатели (ХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП) могут быть малоинформативны. Определение аполипопротеинов В и

АІ и их соотношения ($\text{apoB/apoAI} > 1,1$) представляет дополнительные возможности в выявлении дислипидемии у больных ХСН и МС.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации:

1. Федорова Т.А., Семененко Н.А., **Иванова Е.А.**, Бугров А.В., Ким Т.В. Оценка аполипопротеина А и В у пожилых больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью. // Клиническая геронтология. №9-10, 2017. Материалы XXI международной практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни», 2-3 октября 2017 года, Москва. С.106.
2. Семененко Н.А., **Иванова Е.А.**, Федорова Т.А., Бугров А.В., Ким Т.В. Высокочувствительный тропонин I в оценке тяжести и прогнозировании хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов. // Клиническая геронтология. №9-10, 2017. Материалы XXI международной практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни», 2-3 октября 2017 года, Москва. С.103.
3. Федорова Т.А., Семененко Н.А., **Иванова Е.А.**, Бугров А.В., Ким Т.В. Аполипопротеины в оценке тяжести течения хронической сердечной недостаточности. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2017: профессиональное образование, наука и инновации, 24-27 октября 2017 года, Санкт-Петербург. С. 441.
4. Федорова Т.А., Семененко Н.А., **Иванова Е.А.**, Ройтман А.П., Ким Т.В. Высокочувствительный тропонин I и аполипопротеины в оценке тяжести и прогнозировании течения хронической сердечной недостаточности. // Российский национальный конгресс кардиологов 2018, 25-28 сентября 2018 года, Москва. Тезисы. С. 869.
5. Федорова Т.А., **Иванова Е.А.**, Семененко Н.А., Ройтман А.П. Значение факторов нарушений метаболизма и маркёров повреждения миокарда в оценке тяжести течения и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. // Национальный конгресс Сердечная недостаточность 14-15 декабря 2018 года, Москва. Материалы конгресса. С. 45.

6. Семененко Н.А., **Иванова Е.А.**, Лощиц Н.В. Некоторые аспекты течения хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом. // Материалы XVIII международной научно-практической конференции «21 век: фундаментальная наука и технологии» 24-25 декабря 2018 г., North Charleston, USA. С.33-36.
7. Ройтман А.П., Федорова Т.А., **Иванова Е.А.**, Бугров А.В., Долгов В.В. Роль нарушения метаболизма, воспаления, повреждения миокарда в развитии хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом. // **Лабораторная служба.** 2018. №7(4). С. 5-10. (обзор)
8. Федорова Т.А., Семененко Н.А., **Иванова Е.А.**, Рыбакова М.К., Лощиц Н.В. Особенности клинического течения сердечной недостаточности и морфо-функциональные показатели миокарда у пожилых больных с метаболическим синдромом // **Клиническая геронтология.** 2019. №5-6. С.18-23.
9. Федорова Т.А., **Иванова Е.А.**, Семененко Н.А., Ройтман А.П., Тазина С.Я., Лощиц Н.В., Рыбакова М.К. Клинико-лабораторные аспекты хронической сердечной недостаточности у больных метаболическим синдромом // **Эффективная фармакотерапия.** 2019. Т. 15. № 2. С. 12-18.
10. Федорова Т.А., **Иванова Е.А.**, Семененко Н.А., Ройтман А.П., Тазина С.Я., Седова Н.А., Рыбакова М.К. Роль метаболического синдрома в ремоделировании миокарда прогрессировании хронической сердечной недостаточности // **Клиническая медицина.** 2020. №1. С. 28-36.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АО – абдоминальное ожирение

апоAI – аполипопротеин AI

апоB – аполипопротеин B

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

вчТр – высокочувствительный тропонин

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КДО – конечный диастолический объём

КДР – конечный диастолический размер

КСО – конечный систолический объём

ЛГ – лёгочная гипертензия

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МС – метаболический синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПЖ – правый желудочек

СД – сахарный диабет

ТГ – триглицериды

ТЭЖ – толщина эпикардального жира

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ХС – общий холестерин

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ - электрокардиография

эхоКГ – эхокардиографическое исследование

СБР – С-реактивный белок

DTe – время замедления потока раннего диастолического наполнения

E – пик E

E' – пик E'

IVRT – время изоволюмического расслабления

NTproBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

Va – скорость пика A

Ve – скорость пика E