Запорізький державний медичний університет

Міністерство охорони здоров’я України

Харківський національний медичний університет

Міністерство охорони здоров’я України

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

КРЕМЗЕР ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.12-008.331.1-037-084(477.44)

**ДИСЕРТАЦІя**

Хронічна серцева недостатність у хворих на ішемічну хворобу серця із кардіоВАСКУЛЯРНИМИ факторами ризику: концепція діагностики, прогнозування та лікування

14.01.11 – кардіологія

22 – Охорона здоров’я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

О. О. Кремзер

Науковий консультант Березін Олександр Євгенійович, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2018

Анотація

*Кремзер О. О.* Хронічна серцева недостатність у хворих на ішемічну хворобу серця із кардіоваскулярними факторами ризику: концепція діагностики, прогнозування та лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 «Кардіологія» (222 – Медицина). – Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Харківський національний медичний університет, Харків, 2018.

Дисертаційна робота мала на меті запропонувати найбільш оптимальний спосіб прогнозування несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС з додатковими факторами кардіоваскулярного ризику та удосконалити методи фармакологічного втручання, що було зроблено на підставі аналізу зваженої діагностичної та прогностичної значущості клініко-анамнестичних, фенотипічних, кардіогемодинамічних, нейрогуморальних і метаболічних факторів.

Дизайн дослідження: відкрите, когортне, контрольоване проспективне трирічне випробування в паралельних групах із ретроспективним post-hoc аналізом 388 хворих із ХСН ішемічного ґенезу за наявності більш ніж одного додаткового метаболічного фактора кардіоваскулярного ризику і 50 практично здорових осіб того ж віку і статі.

На першому етапі здійснювався пошук асоціацій між клінічним перебігом ХСН, з одного боку, та тяжкістю і фенотипом ХСН, параметрами серцевої гемодинаміки, особливостями кардіоваскулярного ремоделювання, оцінюваними за даними ехокардіографії і рівнями біомаркерів, що відображають різні патогенетичні механізми формування і прогресування ХСН.

Другий етап передбачав проспективно-ретроспективний аналіз перебігу та ефективності лікування хворих на ХСН за допомогою відібраних біомаркерів. На цьому етапі було вивчено частоту виникнення фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій, включаючи повторні госпіталізації, а також частоту настання смертельного результату від будь-яких причин в когорті 388 пацієнтів із ХСН протягом 3 років спостереження.

На третьому етапі було оцінено дозозалежну ефективність використання антагоніста ангіотензин-ІІ рецепторів валсартану у хворих на ХСН (n = 90) з урахуванням впливу на кардіогемодинамічні показники, толерантність до фізичних навантажень, рівень циркулюючих біомаркерів, зокрема кількість циркулюючих ЕПК із проангіогенним фенотипом.

Загальна популяція хворих на ХСН складалась із 388 пацієнтів (201 чоловіка та 187 жінок), середнього віку 56,13 ± 7,80 років та 50 здорових добровольців. Всі особи, залучені до контрольної групи, були зіставними за віком та статтю з хворими на ХСН. Загальна характеристика осіб, які взяли участь у дослідженні, наведена в табл. 3.1. Всі хворі на ХСН були розподілені на три когорти в залежності від типу дисфункції ЛШ, а саме: 85 осіб склали когорту пацієнтів із ФВ ЛШ < 40%, 125 хворих мали середню (40-49%) ФВ ЛШ, 178 осіб були включені до когорти із збереженою ФВ ЛШ (50-59%).

Не було встановлено істотної різниці між когортами хворих на ХСН за віком, статтю, прихильністю до паління та індексом маси тіла. Проте серед осіб із зниженою ФВ ЛШ не зустрічалися хворі із асимптомною ХСН. Навпаки, І функціональний клас ХСН за градацією NYHA (асимптомна ХСН) частіше зустрічався у пацієнтів із збереженою ФВ ЛШ, ніж із середньою. Аналогічна тенденція зберігалася відносно ІІ ФК ХСН. Проте пацієнти із зниженою і середньою ФВ ЛШ частіше демонстрували високі значення ФК ХСН.

Більшість паціентів (57% хворих на ХСН) раніше перенесли інфаркт міокарда, а частка пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом найбільша саме у когорті зі зниженою ФВ ЛШ.

При аналізі показників діастолічної функції ЛШ у хворих на ХСН встановлено наявність пролонгації періоду ізоволемічного наповнення ЛШ на тлі скорочення часу децелерацій, зниження швидкісних показників Е та А при зіставленні зі здоровими особами. Проте формування рестриктивного профілю трансмітрального кровотоку більш властиве хворим зі зниженою ФВ ЛШ, тоді як у хворих зі значеннями ФВ ЛШ більше 40% частіше зустрічалися псевдонормальний і гіпертрофічний профілі трансмітрального кровотоку.

За рівнем гемоглобіну всіх хворі на ХСН не відрізнялися від здорових осіб. Однак пацієнті зі зниженою ФВ ЛШ мали нижчий рівень гемоглобіну, ніж хворі із середньою та збереженою ФВ ЛШ. Навпаки, рівень глюкози натще та глікозильованого гемоглобіну у здорових осіб був меншим за такий, що спостерігався у хворих з ХСН. Разом із цим, формування систолічної дисфункції міокарда у пацієнтів із ХСН призводило до зниження рівнів обох біомаркерів в порівнянні із такими, що спостерігалися у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ.

Рівень креатиніну підвищувався статистично значуще при маніфестації ХСН у порівнянні із здоровими особами. Проте лише у хворих із зниженою ФВ ЛШ креатинін крові був вірогідно вищим за такий, що був визначений у осіб із середньою та збереженою ФВ ЛШ.

Дисліпідемія із підвищенням рівнів загального холестерину, ХС ЛПНЩ та зниженням ХС ЛПВЩ є феноменом, який спостерігався у багатьох хворих з ХСН. Однак достовірні зміни у концентраціях фракцій ліпідів були визначені лише у хворих на ХСН із ФВ ЛШ < 40%.

У цілому, пацієнти із ХСН мали недостовірне збільшення концентрації сечової кислоти у порівнянні зі здоровими особами, але серед осіб із різними фенотипами дисфункції ЛШ рівень сечової кислоти був найвищим у хворих із ФВ ЛШ < 40%. Близькі дані були отримані при визначенні NT-proМНУП, галектину-3 та вч-СРП. Кількість клітин з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+СD309+Tie-2+, була значно нижче (P = 0,001) у хворих на ХСН у порівнянні із здоровими особами. У когорті пацієнтів із зниженою ФВ ЛШ дефіцит циркулюючих ангіогенних прогеніторних клітин був найбільший серед усіх хворих на ХСН.

Отримані данні свідчать, що в когорті пацієнтів із ХСН вміст циркулюючих субпопуляцій мононуклеарів з імунним фенотипом CD45+CD34+ і CD45-CD34+ достовірно не відрізняється від здорових осіб, хоча і проявляє тенденцію до зниження, що становить 92,6% і 93,0% від референтного рівня. Навпаки, концентрація циркулюючих субпопуляцій клітин з імунним фенотипом CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+ у хворих із ХСН статистично значуще (P < 0,01 для всіх випадків) нижче, ніж у здорових волонтерів (на 44,0% і 53,2% відповідно). При цьому незалежно від наявності асимптомної або маніфестної ХСН середній вміст CD34+ мононуклеарів у хворих істотно не змінюється. У той же час циркулюючий рівень ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+ у пацієнтів з маніфестною ХСН знижується достовірно, порівняно з такою у хворих без ХСН, на 53,5% (P < 0,05) і на 80% (P < 0,001) відповідно. Також, у хворих із ХСН має місце тенденція до зниження циркулюючого рівня ЕПК з різними імунними фенотипами у міру підвищення ФК за NYHA. При цьому статистично значущі відмінності між вмістом CD45+CD34+ клітин виявляються у пацієнтів з високими ФК ХСН у порівнянні з більш низькими ФК ХСН. Достовірне зниження рівня CD45-CD34+, CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie-2+ клітин відзначалося вже у пацієнтів з маніфестною ХСН у порівнянні з особами, які мають I ФК ХСН. При цьому внутрішньогрупові відмінності від цих фенотипів щодо вмісту ЕПК мали виразний статистично значущий характер. У той же час, для пацієнтів з III-IV ФК ХСН було характерне глибоке зниження циркулюючого пулу ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie-2+.

Найбільш потужний прогнозуючий потенціал щодо зниження рівня потенційних ангіопоетичних ЕПК мають ФК ХСН, зниження ФВ ЛШ менше 40%, підвищення концентрації NT-проМНУП більше 554 пг/мл, збільшення відношення Е/Ем більше 15 од. При цьому вплив таких традиційних факторів ризику, як АГ та дисліпідемія, стосовно зниження циркуляційної концентрації ЕПК зберігається переважно для мононуклеарів з імунними фенотипами CD45+CD34+ і CD45-CD34+.

У ході роботи клінічними та анамнестичними методами, з використанням ехокардіографії, вимірювання толерантності до фізичного навантаження, визначення циркулюючого рівня біомаркерів, що характеризують різні етапи патогенезу ХСН (NT-proМНУП, галектину-3, високочутливого C-реактивного протеїну, остеопротегерину, індексу інсулінорезистентності, кількості проангіогенних циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie-2+), встановлено вплив додаткових метаболічних факторів кардіоваскулярного ризику на перебіг ХСН ішемічного ґенезу. Вперше розвинуто концепцію та встановлено роль ендогенної репаративної системи серця і судин за допомогою визначення кількості проангіогенних циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин в індивідуалізованій оцінці ризику виникнення несприятливих клінічних подій та прогнозуванні ефективності лікування у хворих з ХСН ішемічного ґенезу. Дістало подальшого розвитку вивчення особливостей клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з ІХС та метаболічними факторами кардіоваскулярного ризику. Вперше порівняно діагностичну і прогностичну цінність клінічних, гемодинамічних, морфофункціональних і біологічних предикторів несприятливого перебігу ХСН ішемічного ґенезу у пацієнтів з кардіоваскулярними факторами ризику. Вперше встановлено діагностичне і прогностичне значення циркулюючих периферичних ендотеліальних прогеніторних клітин, які експресують антигени CD34+, CD133+, CD45+Tie2+ та CD309+ у пацієнтів з ХСН. Вперше удосконалено стратифікацію пацієнтів зХСН ішемічного ґенезу із супутніми метаболічними коморбідними станами з урахуванням рівня периферичних ендотеліальних прогеніторних клітин та біологічних маркерів. Дістав подальшої оцінки внесок традиційних (цукровий діабет) і додаткових метаболічних факторів ризику, а саме: асимптомної гіперурикемії (> 315 ммоль/л), субклінічного гіпотиреозу (ТТГ > 10 мкЕд/л, базальний рівень вільних фракцій T3 і T4 – в межах референтних значень), інсулінорезистентності за визначенням індексу HOMA-IR > 2,77 ммоль/л × мкЕД/мл) у тривалість життя пацієнтів з ХСН ішемічного ґенезу. Дістало подальшої оцінки визначення причин розвитку несприятливих клінічних подій у хворих з ХСН ішемічного ґенезу при довготривалому трирічному спостереженні в залежності від додаткових факторів кардіоваскулярного ризику. Удосконалено стратегію лікування хворих на ХСН з урахуванням внеску АРА-II в репаративні процеси,зважаючи на їх вплив на рівень ендотеліальних прогеніторних клітин з потенційно високою ангіопоетичною активністю.

*Ключові слова:* хронічна серцева недостатність, перебіг, лікування, біологічні маркери, прогнозування.

ANNOTATION

*Kremzer A. A.* Chronic heart failure in patients with coronary heart disease with cardiovascular risk factors: concept of diagnosis, prognosis and treatment*.*. – Qualifying scientific work on the manuscript rights.

The thesis for the degree of doctor of medical sciences in specialty 14.01.11 «Cardiology» (222 – Medicine). – Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2018.

Нe dissertation was intended to propose the most optimal way of forecasting the unfavorable course of chronic heart failure in patients with coronary heart disease with additional factors of cardiovascular risk and to improve the methods of pharmacological intervention, which was made based on the analysis of the weighted diagnostic and prognostic significance of clinical anamnestic, phenotypic, cardioghemodynamic, neurohumoral and metabolic factors.

Study design: An open, cohort, controlled, prospective tri-trial trial in parallel groups with a retrospective post-hoc analysis of 388 patients with CHF of ischemic genesis in the presence of more than one additional metabolic factor of cardiovascular risk and 50 practically healthy persons of the same age and sex.

At the first stage, the association between the clinical course of CHF, on the one hand, and the severity and phenotype of CHF, parameters of cardiac hemodynamics, features of cardiovascular remodeling, estimated on the basis of echocardiography and levels of biomarkers, reflecting various pathogenetic mechanisms of formation and progression of CHF, was carried out.

The second stage included a prospective and retrospective analysis of the course and effectiveness of treatment for patients with CHF using selected biomarkers. At this stage, the frequency of fatal and non-fatal cardiovascular events, including re-hospitalization, and the incidence of fatal outcome for any reason in a cohort of 388 patients with CHF for 3 years of follow-up was studied.

In the third stage, the dose-dependent efficacy of the use of valsartan angiotensin-II receptor antagonist in patients with CHF (n = 90) was evaluated taking into account the effect on cardiomodynamic parameters, physical activity tolerance, circulating biomarkers, and in particular the number of circulating EPAs with prohangio-genous phenotypes. The overall population of patients with CHF consisted of 388 patients (201 men and 187 women), an average age of 56.13 ± 7.80 years, and 50 healthy volunteers. All persons involved in the control group were comparable in age and sex with CHF patients. The general characteristics of those who participated in the study are given in Table 3.1. All patients with CHF were divided into three cohorts, depending on the type of LV dysfunction, namely: 85 persons were cohort of patients with LV LH < 40%, 125 patients had average (40-49%) LV LV, 178 persons were included in the cohort with stored LV LV (50-59%).

There was no significant difference between cohorts of patients with CHF by age, sex, smoking, and body mass index. However, among patients with reduced LV LV, patients with asymptomatic CHF did not meet. On the contrary, the functional class of CHF by grade NYHA (asymptomatic CHF) was more common in patients with preserved LV LV than in the middle one. A similar trend persisted with respect to II FC CHF. However, patients with low and average LV were more likely to show high values ​​of FC CHF.

Most patients (57% of patients with CHF) had a history of myocardial infarction, and the proportion of patients with post-infarction cardiosclerosis was most often in the cohort with reduced LV LV.

In the analysis of indicators of diastolic function of LS in patients with CHF, the presence of a prolongation of the period of volumetric LS filling was established on the background of reduction of deceleration time, decrease of speed indicators E and A when compared with healthy persons. However, the formation of the restrictive profile of the transdermal blood flow is more characteristic of patients with reduced LV LV, whereas in patients with LV fluorescence, more than 40% more often have pseudonormal and hypertrophic profiles of transdermal blood flow.

By the level of hemoglobin, all patients with CHF did not differ from healthy persons. However, patients with low LVE had lower hemoglobin levels than those with a mean and preserved LV LV. On the contrary, the level of glucose onset and glycosylated hemoglobin in healthy subjects was lower than that observed in patients with CHF. However, the formation of systolic dysfunction of the myocardium in patients with CHF led to a decrease in the levels of both biomarkers compared with those observed in patients with stored LV LV.

The level of creatinine increased statistically significantly in the manifestation of CHF compared with healthy individuals. However, only in patients with low LV LV creatinine blood was significantly higher than that defined in persons with a median and preserved LV LV.

Dislipidemia with elevated levels of total cholesterol (CHO), LDL cholesterol, and low HDL cholesterol is a phenomenon that has been observed in many patients with CHF. However, reliable changes in the concentrations of lipid fractions were determined only in patients with CHF with LV LV < 40%.

In general, patients with CHF had an inappropriate increase in uric acid concentration compared to healthy subjects, but among people with different phenotypes of LV dysfunction, uric acid levels were highest in patients with FS with < 40%. Close data was obtained in the determination of NT-proMNUP, galectin-3, and uch-SRP. The number of cells with CD14+ CD309+ and CD14+CD309+Tie-2+ phenotypes was significantly lower (P = 0.001) in patients with CHF compared with healthy subjects. In the cohort of patients with reduced LV LV, the deficiency of circulating angiogenic progenitor cells was the highest among all patients with CHF.

The obtained data indicate that in the cohort of patients with CHF the content of circulating subpopulations of mononuclear cells with the CD45+CD34+ and CD45-CD34+ phenotypes does not differ significantly from healthy subjects, although it tends to decrease by 92.6% and 93.0% from the reference level. On the contrary, the concentration of circulating subpopulations of cells with the CD14+CD309+ and CD14+CD309+Tie2+ phenotypes in patients with CHF is statistically significant (P < 0.01 for all cases) lower than in healthy volunteers (44.0% and 53, 2% respectively). In this regard, regardless of the presence of asymptomatic or manifested CHF, the average content of CD34+ mononuclear cells in patients does not change significantly. At the same time, the circulating EPR level with CD14+CD309+ and CD14+CD309+Tie2+ phenotypes in patients with manifested CHF decreases significantly, compared with those in patients without CHF, by 53.5% (P < 0.05) and 80% (P < 0.001) respectively. Also, in patients with CHF, there is a tendency to reduce the circulating EPR with different phenotypes as the FC for NYHA increases. In this case, statistically significant differences between the contents of CD45+CD34+ cells are found in patients with high FC CHF compared with lower FC CHF. Significant decrease in CD45-CD34+, CD14+CD30+ and CD14+CD309+Tie-2+ cells was already observed in patients with manifested CHF compared with those with I FK CHF. At the same time intragroup differences from these phenotypes regarding the content of the EPC had a distinct statistically significant nature. At the same time, for patients with III-IV CF CHF characterized by a deep decline in the circulating EPC pool with the phenotypes CD14+CD309+ and CD14+CD309+Tie-2+.

The most potent predictive potential for reducing the level of potential angioedema EPC is FC CHF, lowering LVE less than 40%, increase in the concentration of NT-pro-MNUP more than 554 pg/ml, an increase in the Е/Еm ratio of more than 15 units. At the same time, the influence of such traditional risk factors as hypertension and dyslipidemia with respect to the reduction of circulating concentration of EPC is preserved mainly for mononuclears with phenotypes CD45+CD34+ and CD45-CD34+.

The role of additional metabolic cardiovascular risk factors in the development of CHF with ischemic genesis, using clinical and anamnestic methods, such as echocardiography, measurement of exercise tolerance, determination of the circulating level of biomarkers has been investigated. The goal was achieved by investigation of biomarkersthat characterize various stages of pathogenesis of CHF (NT-proBNP, galectin-3, highly sensitive C-reactive protein, osteoprotegerin, index of insulin resistance, the number of proangiogenic circulating endothelial progenitor cells with phenotypes CD14+CD309+ and CD14+CD309+Tie-2+). New concept regarding the role of the endogenous reparative system of the heart and blood vessels, determining the number of proaniogenic circulating endothelial progenitor cells in the induced assessment of the risk and the prediction of treatment efficacy in ischemic CHF was .We studied the features of the clinical course of chronic heart failure in patients with coronary heart disease with metabolic factors of cardiovascular risk. We made a comparison of the diagnostic and prognostic value of clinical, hemodynamic, morphofunctional and biological predictors of CHF with ischemic genesis. The diagnostic and prognostic value of circulating peripheral endothelial progenitor cells expressing antigens CD34+, CD133+, CD45+ Tie2+ and CD309+ in patients with CHF was established. The stratification of patients with ischemiсCHF and associated metabolic comorbid conditions has been improved taking into account the level of peripheral endothelial progenitor cells and biological markers. The study revealed the contribution of traditional (diabetes mellitus) and additional metabolic risk factors: asymptomatic hyperuricemia (> 315 mmol/l), subclinical hypothyroidism (TSH > 10 μM/L, basal level of free fractions T3 and T4, within the reference values), insulin resistance (HOMA-IR index > 2.77 mmol/L × micron/ml) on life expectancy of patients with ischemic CHF. The study revealed the causes of unfavorable clinical events in ischemic CHF patients during long-term three-year follow-up, depending on additional factors of cardiovascular risk. We propose to improve the strategy of treatment the patients with CHF, taking into account the contribution of angiotensin-2 receptor antagonists ontoreparative processes by influencing the level of endothelial progenitor cells with potentially high angiopoietic activity.

*Key words:* chronic heart failure, flow, treatment, biological markers, forecasting.

*Список публікацій здобувача*

1. Березін О. Є., Кремзер О. О. Вивчення змін концентрацій N-термінального промозкового натрійуретичного пептиду у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *Вісник морської медицини*. 2012. № 3 (57). С. 44-54. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку*).
2. Березин А. Е., Кремзер А. А. Прогностическая ценность остеопротегерина как маркера атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных сахарным диабетом 2‑го типа. *Кровообіг та гемостаз.* 2012. № 3 (37). C. 28-35. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку*).
3. Березин А. Е., Кремзер А. А. Предсказующая ценность мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного протеина как индикаторов тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с манифестной сердечной недостаточностью ишемического генеза в зависимости от наличия сахарного диабета 2 тип. *Архив клин. и експеримент. медицины.* 2013. Т. 22, № 2. С. 147-154. (*Здобувачем особисто проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку*).
4. Березин А. Е., Кремзер А. А. Циркулирующие энотелиальные прогениторные клетки как маркер миокардиальной дисфункции ишемического ґенеза. *Серце і судини*. 2013. № 4. C. 37-46. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку*).
5. Прогностическое значение соотношения количества циркулирующих эндотелиальных апоптотических микрочастиц и прогениторных проангиогенных мононуклеаров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Березин А. Е., Кремзер А. А., Самура Т. А., Мартовицкая Ю. В. *Серце і судини*. 2014. № 2. С. 34-42. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку*).
6. Kremzer A. A. Predictive value of circulating apoptotic microparticles in patients with ischemic symptomatic moderate-to-severe chronic heart failure. *Укр. мед. часопис.* 2014. № 2 (100). C. 170-174.
7. Кремзер А. А. Взаимосвязь концентрации галектина-3 и содержания циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического ґенеза. *Патологія.* 2014. № 2 (31). С. 60-65.
8. Kremzer A. A. Circulating osteonectin as a prognostic biological marker in patients with ischemic chronic heart failure. *Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики.* 2014. № 2 (15). С. 60-63.
9. Кремзер А. А. Взаимосвязь между циркулирующим уровнем остеопротегерина и инсулинорезистетностью у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического ґенеза. *Актуальные проблемы транспорт. медицины.* 2014. Т. 1 (38-1), № 4. С. 52-61.
10. Kremzer O. O. The effect of angiotensin II receptor blocker valsartan on the level of circulating endothelial progenitor cells in diabetic patients with chronic heart failure. *Клінічна фармація.* 2014. Т. 18, № 3. С. 4-10.
11. Березин А. Е., Кремзер А. А., Самура Т. А. Взаимосвязь инсулинорезистентности с состоянием глобальной контрактильности и релаксационной способности левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического ґенеза / Березин А. Е., Кремзер А. А., Самура Т. А., Малиновский Я. В., Олешко С. В. *Серце і судини.* 2014. № 4. C. 52-61. (*Здобувачем особисто проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку*).
12. Березин А. Е., Кремзер А. А. Соотношение количества циркулирующих эндотелиальных апоптических микрочастиц и прогениторных проангиогенных мононуклеаров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от величины индекса массы тела. *Архив клин. и експеримент. медицины.* 2014. Т. 23, № 2. С. 153-158. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено до друку статтю*).
13. Березин А. Е., Кремзер А. А. Биологические маркеры в оценке риска наступления неблагоприятных клинических исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического ґенеза. *Укр. кардіолог. журн.* 2014. № 5. С. 88-96. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку*).
14. Березин А. Е., Кремзер А. А., Самура Т. А. Прогностическое значение различных фенотипов циркулирующих эндотелиальных микрочастиц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: результаты проспективного исследования. *Серце і судини.* 2015. № 1 (49). С. 10-15. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку*).
15. Березин А. Е., Кремзер А. А. Влияние субклинического гипотиреоза на паттерн циркулирующих эндотелиальных микрочастиц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Серце і судини.* 2015. № 4 (52). С. 23-30. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку*).
16. Кремзер А. А. Циркулирующие биомаркеры в прогнозировании неблагоприятного исхода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.*  2017. Т. 10, № 1 (23). С. 60-65.
17. Кремзер О. О. Асоціація між концентрацією сечової кислоти та вмістом циркулюючих прогеніторних клітин у хворих із хронічною серцевою недостатністю. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. Т. 10, № 2 (24). С. 173-180.
18. Kremzer A. A. Circulating endothelial progenitor cells as a marker of left ventricular pump function in ischemic chronic heart failure. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. Т. 10, № 3 (25). С. 302-305.
19. Березин А. Е., Кремзер А. А. Эндотелиальные прогениторные клетки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: взаимосвязь с уровнем мочевой кислоты. *Мед. наука України*. 2016. Т. 12 (3-4). С. 62-70. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтюдо друку*).
20. Кремзер А. А. Использование новой шкалы риска, основанной на измерении уровня циркулирующих биомаркеров, в прогнозировании наступления неблагоприятного исхода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017. № 1. C. 46-56.
21. Berezin A., Kremzer A. Analysis of Various Subsets of Circulating Mononuclear Cells in Asymptomatic Coronary Artery Disease. *J. of Clin. Med*. 2013. Vol. 2 (3). P. 32-44. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку*).
22. Kremzer A. A. Circulating apoptotic microparticles to mononuclear cells ratio as biomarker in chronic heart failure. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2014. Vol. 1, № 1-2. P. 11-24.
23. Serum Uric Acid Predicts Declining of Circulating Proangiogenic Mononuclear Progenitor Cells in Chronic Heart Failure Patients / Berezin A. E., Kremzer A. A., Samura T. A., Berezina T. A., Martovitskaya Y. V. *J. Cardiovasc. Thorac. Res*. 2014. № 6 (3). Р. 153-62. (*Здобувачу* *належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку*).
24. Berezin A., Kremzer A. The relationship between serum uric acid level and concentration of proangiogenic mononuclear progenitor cells in patients with chronic heart failure. *J. of Clin. and Exp. Invest*. 2014. № 5 (4). Р. 443-446. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку*).
25. Association between Circulating Galectin-3 and Proangiogenic Mononuclear Progenitor Cells in Chronic Heart Failure Patients / Berezin A. E., Kremzer A. A., Samura T. A., Martovitskaya Y. V. *J. of Cardiovasc. Disease*. 2014. Vol. 2 (6). P. 255-263. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку*).
26. Berezin A. E., Kremzer A. A. Circulating endothelial progenitor cells as markers for severity of ischemic chronic heart failure. *J. Card. Fail.* 2014. Vol. 20 (6). P. 438-447. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку*).
27. The utility of biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure / Berezin A., Kremzer A., Martovitskaya Y. V., Berezinа Т., Samura T. *Clinical Hypertension.* 2016. 22:3. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури написано та оформлено статтю до друку*).
28. Пат. на винахід 109221, Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01), A61B 5/15 (2006.01). Спосіб прогнозування небажаних клінічних подій протягом трьох років у хворих на ішемічну хронічну серцеву недостатність / Березін О. Є., Самура Т. О., Кремзер О. О. № а 2014 04811; заявл. 05.05.14 ; опубл. 27.07.15, Бюл. № 14. (*Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлено заявку*).
29. Пат. на корисну модель 95227, Україна, МПК G01N 33/49 (2006.01). Спосіб прогнозування виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих із асимптомним атеросклерозом / Березін О. Є., Кремзер О. О. № u 2014 07899; заявл. 14.07.14 ; опубл. 10.12.14, Бюл. № 23. (*Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлено заявку*).
30. Berezin A. E., Kremzer A. A. Interrelationship between multiples cardiovascular risk factors and circulating endothelial progenitor cells in asymptomatic coronary artery disease patients. *Hospitalis Fachzeitschrift fur praxis und spital* : 20th International Postgraduate Course on Cardiovascular Disease, 10-15 Febr. 2013. Davos, Switzerland, 2013. P. 7S-8S. (*Здобувачем особисто проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів*).
31. Alexander Berezin, Alexander Kremzer. A potential predict value of circulating osteoprotegerin in diabetic patients with asymptomatic coronary artery disease. *Endocrine abstracts* : 15th European Congress of Endocrinology, 27 April – 1 May 2013. Copehagen, Denmark, 2013. Vol. 32. P. 188. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал, підготовлено текст тез до друку*).
32. Березін О. Є., Кремзер О. О. Рівень сечової кислоти як незалежний предиктор васкулярної кальцифікації у хворих на документовану ішемічну хворобу серця із збереженою контрактильною здатністю лівого шлуночка. *Укр. кардіол. журн.* : Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України, 18-20 верес. 2013 р. К., 2013. Дод. 4/2013. С. 259-260. (*Здобувачем особисто проведено систематизацію даних, підготовлено матеріали до друку*).
33. Berezin A. E., Kremzer A. A. Plasma osteoprotegerin as marker of subclinical coronary atherosclerosis in type two diabetes mellitus patients. *Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.* :збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції, 17-18 трав. 2013 р. Л., 2013. С. 37-41. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал, підготовлено матеріали до друку*).
34. Berezin A., Kremzer A. Circulating osteoprotegerin as a marker of coronary vasculature damage in diabetic populations. *Eur. J. of Heart Fail*. : Heart Failure Congress, 25-28 May 2013. Lisbon, 2013. Vol. 15, Suppl. 1. P. 1821. (*Здобувачем особисто проведено систематизацію даних, підготовлено матеріали до друку*).
35. Berezin A., Kremzer A. Circulating apoptotic small-size microparticles as predictors of worsening of symptomatic chronic heart failure. *Eur. Нeart J. Cardiovascular Іmaging.* 2015. P. 71. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічні дані, сформульовано висновки,підготовлено матеріали до друку*).
36. Berezin A., Kremzer A. Predictive role of circulating endothelial-derived apoptotic microparticles in chronic heart failure with atrial fibrillation. *Europace*. 2015. Vol. 17, Suppl. 3. Р. iii90. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал, підготовлено матеріали до друку*).
37. Pattern of endothelial progenitor cells and apoptotic endothelial cell-derived microparticles differentiates preserved from reduced left ventricular ejection fraction chronic heart failure / Berezin A., Kremzer A., Berezina T., Samura T., Gromenko O. *Eur. J. of Heart Fail*. 2016. Vol. 18, Suppl. 1. Р. 8-521. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал та підготовлено тези до друку*).
38. Endothelial progenitor cells and apoptotic endothelial cell-derived microparticle as biomarker of chronic heart failure phenotype / Berezin А., Kremzer A., Berezina T., Samura T. *Eur. J. of Heart Fail*. 2017. Vol. 19, Suppl. S1. PP. 5-601. (*Здобувачем особисто розроблено структуру тез, сформульовано висновки, підготовлено матеріали до друку*).
39. Berezin A. E., Kremzer A. A. Non-classical phenotypes of circulating endothelial cell-derived progenitor cells predicts asymptomatic atherosclerosis metabolically unhealthy obesity. *Eur. Heart J.* : ESC Congress, 26-30 August 2017. Barcelona, Spain, 2017. Vol. 38 (1). P. 1407-1408. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал, написано текст тез*).
40. Berezin A., Kremzer A., Berezinа Т. Circulating endothelial-derived apoptotic microparticles to mononuclear progenitor cells ratio as a predictor of thromboembolic events in patients with acutely decompensated heart. *J. of Hypertension*. 2017. Vol. 35. Р. e179-e180. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал та підготовлено тези до друку*).
41. Berezin A. E., Kremzer A. A. Endothelial progenitor cells and apoptotic endothelial cell-derived microparticle ratio predicts atrial fibrillation in chronic heart failure. *Europace*. 2017. Vol. 19, Is. 3. Р. iii262. (*Здобувачем особисто сформульовано висновки, підготовлено матеріали до друку*).
42. Кремзер А. А. Концентрация мочевой кислоты в крови как прогностический маркер эндотелиальной репарации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Щорічні терапевтичні читання пам’яті академіка Любові Трохимівни Малої: Медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд у майбутнє* : Матеріали наук.-практ. конф. з міжнарод. участю, 20 квіт. 2017 р. Х., 2017. С. 156.
43. Berezin A. E., Kremzer A. A. Endothelial progenitor cells and apoptotic endothelial cell-derived microparticle ratio predicts atrial fibrillation in chronic heart failure. *Europace.* 2017. Vol. 19, Suppl. 3. Р. iii262. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал, підготовлено матеріали до друку*).

ЗМІСТ

|  |  |
| --- | --- |
| АНОТАЦІЯ………………………………………………………………………. | 2 |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ………………………………………….. | 23 |
| ВСТУП…………………………………………………………………………… | 27 |
| РОЗДІЛ 1 Огляд літератури……………………………………………… | 36 |
| 1.1 Сучасні уявлення щодо закономірностей формування і прогресування серцевої недостатності……………………………… | 37 |
| 1.2 Роль коморбідних станів у визначенні фенотипу хронічної серцевої недостатності і темпів її прогресування…………………. | 41 |
| 1.3 Концепція ендогенної васкулярної репаративної системи: роль ендотеліальних прогеніторних клітин………………………… …… | 43 |
| 1.4 Роль біологічних маркерів у стратифікації хворих на серцеву недостностність………………………………………………………. | 52 |
| 1.5 Діагностичне та прогностичне значення дисфункції ендотеліальних прогеніторних клітин при ХСН різного походження…………………………………………………………… | 83 |
| 1.6 Основні тенденції сучасної біомаркер-контрольованої фармакотерапії хронічної серцевої недостатності………………… | 84 |
| РОЗДІЛ 2 Характеристика контингентів обстежених та методів дослідження……………………………………………………. | 93 |
| 2.1 Дизайн дослідження……………………………………………… | 93 |
| 2.2 Характеристика контингентів обстежених…………………….. | 96 |
| 2.3 Характеристика методів дослідження………………………….. | 105 |
| 2.3.1 Визначення функціонального класу серцевої недостатності………………………………………………………. | 105 |
| 2.3.2 Підтвердження ішемічної причини хронічної серцевої недостатності………………………………………………………. | 105 |
| 2.3.3 Ехокардіографічне дослідження……………………………. | 105 |
| 2.3.4 Оцінка толерантності хворих до фізичного навантаження.. | 109 |
| 2.3.5 Оцінка ризику клінічних результатів при ХСН………….. | 110 |
| 2.3.6 Визначення швидкості клубочкової фільтрації…………… | 110 |
| 2.3.7 Методи визначення біологічних маркерів………………… | 110 |
| 2.4 Статистичні методи обробки отриманих даних………………. | 116 |
| РОЗДІЛ 3 Особливості клінічного перебігу, кардіогемо-динаміки у хворих з різними фенотипами ХСН………………. | 118 |
| 3.1 Фенотипи ХСН із кардіоваскулярними факторами ризику та біомаркерами біомеханічного стресу, кардіоваскулярного ремоделювання, фіброзу, системного запалення, ендотеліальної дисфункції…………………………………………………………… | 118 |
| 3.2 Взаємозв’язок важкості ХСН із кардіоваскулярними факторами ризику та біомаркерами біомеханічного стресу, кардіоваскулярного ремоделювання, фіброзу, системного запалення, ендотеліальної дисфункції……………………………… | 142 |
| РОЗДІЛ 4 Роль додаткових факторів кардіоваскулярного ризику у формуванні порушень васкулярної репаративної системи при хронічній серцевій недостатності........................................................................................... | 165 |
| 4.1 Асимптомна гіперурикемія……………………………………… | 165 |
| 4.2 Інсулінорезистентність…………………………………………... | 175 |
| 4.3 Цукровий діабет………………………………………………….. | 187 |
| 4.4 Субклінічний гіпотиреоз………………………………………… | 200 |
| РОЗДІЛ 5 Прогнозування клінічного перебігу ХСН із використанням оригінальної предикторної моделі, яка побудована на оптимальній комбінації біологічних маркерів………………………………………………………………………. | 213 |
| РОЗДІЛ 6 Порівняльний аналіз ефективності терапії ХСН з використанням антагоніста рецепторів ангіотензину-ІІ валсартану у ранжованих дозах..................................................... | 240 |
| РОЗДІЛ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження | 257 |
| ВИСНОВКИ……………………………………………………………………... | 294 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ………………………………………………... | 296 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАННИХ ДЖЕРЕЛ…………………………………….. | 298 |
| ДОДАТКИ………………………………………………………………………. | 339 |

# 

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

|  |  |
| --- | --- |
| АГ  АМІ  АДФ  АТФ  АПФ  АРА  АТ  АТР1  БПКК  ВР  ВШ  вч-СРП  ГК  ГКМП  ГЛШ  Г6Ф-ДГ  ГХ  ДI  ДКМП  ЕКГ  ЕПК  ЕхоКГ  ЗХ  іММЛШ  ІАПФ  ІЛ  ІМТ  ІР  ІХС  КВЗ  КВР  КДР  КДО  КДТ  КСО  КСР  ЛП  ЛПВЩ  ЛПНЩ  ЛШ  Ме  МКІ  ММЛШ  МНУП  НЕП  НУП  ПНУП  СГ  СН  T3  T4  ТІА  ТмЗСЛШ ТмМШП  ТТГ  УО  ФВ  ФК  ФП  ХОЗЛ  ХС  ХСН  ХХН  ЦД  ЧСС  ШКФ  А  Аm  AUC  DecТ  E  Е’  Еm  IDI  IVRT  cTnI  cTnT  DecT  HbA1c  HOMA-IR  МКІ  MRproПНУП  NRI  NYHA  NT-proМНУП  Se  sST2 | – артеріальна гіпертензія  – альбумін, модифікований ішемією  – аденозиндифосфат  – аденозинтрифосфат  – ангіотензинперетворюючий фермент  – антагоністи рецепторів ангіотензину  – артеріальний тиск  – рецептори ангіотензину-ІІ першого типу  – блокатори повільних кальцієвих каналів  – відносний ризик  – відношення шансів  – високочутливий С-реактивний протеїн  – гексокіназа  – гіпертрофічна кардіоміопатія  – гіпертрофія лівого шлуночка  – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа  – гіпертонічна хвороба  – довірчий інтервал  – дилятаційна кардіоміопатія  – електрокардіографія  – ендотеліальні прогеніторні клітини  – ехокардіографія  – загальний холестерин  – індекс маси міокарда лівого шлуночка  – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту  – інтерлейкіни  – індекс маси тіла  – інсулінорезистентність  – ішемічна хвороба серця  – кардіовасккулярні захворювання  – кардіоваскулярний ризик  – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка  – кінцево-діастолічний об’єм  – кінцево-діастолічний тиск  – кінцево-систолічний об’єм  – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка  – ліве передсердя  – ліпопротеїди високої щільності;  – ліпопротеїди низької щільності,  – лівий шлуночок  – медіана  – міжквартильний інтервал  – маса міокарда лівого шлуночка  – мозковий НУП  – нейтральна ендопептидаза  – натрійуретичний пептид  – передсердний натрійуретичний пептид  – субклінічний гіпотиреоз  – серцева недостатність  – трийодтиронін  – тироксин  – транзиторна ішемічна атака  – товщина міокарда задньої стінки лівого шлуночка  – товщина міокарда міжшлуночкової перетинки  – тиреотропний гормон  – ударний об’єм  – фракція викиду  – функціональний клас  – фібриляція передсердь  – хронічне обструктивне захворювання легень  – холестерин  – хронічна серцева недостатність  – хронічна хвороба нирок  – цукровий діабет  – число серцевих скорочень  – швидкість клубочкової фільтрації  – швидкість пізнього діастолічного наповнення  – пізня діастолічна міокардіальна швидкість  – «area under curve» – площа під кривою  – час сповільнення кровотоку у фазу швидкого наповнення  – швидкість раннього діастолічного потоку  – швидкість руху мітрального кільця у фазу ранньої діастоли  – рання діастолічна міокардіальна швидкість в ділянці кільця мітрального клапана  – Integrated Discrimination Improvement  – час ізоволюмічного розслаблення  – тропонін I  – тропонін Т  – тривалість періоду децелерації ранньої діастолічної фази  – глікозильований гемоглобін,  – homeostasis model assessment for insulin resistance  – міжквартильний інтервал  – середньо-регіонарний попередник передсердного НУП  – індекс «net reclassification improvement».  – New York Heart Association  – N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду  – стандартна похибка  – розчинний супресор рецептора туморогенності-2 |

Вступ

**Обґрунтування вибору теми дослідження**

Хронічна серцева недостатність, як потенційно фатальна стадія будь-якого кардіоваскулярного захворювання, не тільки демонструє стійке зростання в загальній популяції, досягаючи 2,5-5%, але й відрізняється істотними економічними витратами системи охорони здоров’я щодо поліпшення клінічного статусу пацієнтів, підвищення якості їх життя, зниження ризику несприятливих клінічних результатів (Воронков Л. Г., 2017; McMurray J. J., 2018; Mosterd A., Hoes A. W., 2017). У середньому віці ризик розвитку ХСН для жіночої та чоловічої популяції сягає 33% і 28% відповідно (Воронков Л. Г. та співавт., 2009). Серед пацієнтів з маніфестною ХСН щорічна смертність варіює від 7% до 17% для еуволемічних амбулаторних пацієнтів і стаціонарних хворих відповідно (Воронков Л. Г. та співавт., 2015). Частота щорічної госпіталізації для цих категорій пацієнтів становить 44% і 32% відповідно (Maggioni A. P. et al., 2017).

Істотне зниження ймовірності 5-річної виживаності у пацієнтів з ХСН ішемічного або неішемічного ґенезу в порівнянні з особами без дисфункції міокарда надає цій проблемі високу соціальну значущість (Свищенко О. П., 2017; Сіренко Ю. М., 2017; Brouwers F. P. et al., 2015). На жаль, сучасні методи лікування ХСН поки не в змозі забезпечити зниження рівня смерті таких пацієнтів до популяційного порога незалежно від віку хворих та етіологічної природи захворювання (Oudejans I. et al., 2017; Yamamoto K. et al., 2017).

За останні роки накопичено багато наукової інформації щодо перебігу ХСН. Однак остання продовжує вважатися потенційно фатальною стадією будь-якого кардіоваскулярного захворювання. Серед усіх причин ХСН ішемічна хвороба серця займає майже провідне місце. Встановлено, що понад 50% усіх випадків ХСН із зниженою і середньою ФВ ЛШ та 40% ХСН із збереженою ФВ ЛШ безпосередньо пов’язані із ІХС (Alba A.C. et al., 2017). Незворотність ХСН ішемічного ґенезу часто пов’язана з виникненням кардіоваскулярного ремоделювання, ураженнями інших органів-мішеней, зокрема м’язів, нирок, печінки, а також наявністю супутніх метаболічних коморбідних станів, таких, як надлишкова маса тіла, ожиріння, гіперліпідемія, гіперурикемія, гіперглікемія натще і цукровий діабет (Нетяженко В. З. та ін., 2016; Воронков Л. Г. та ін., 2017).

Розуміння патофізіологічної ролі нейрогуморальної і прозапальної активації, кардіоваскулярного ремоделювання в регуляції неоваскуляризації та реендотелізації в когорті хворих на хронічну серцеву недостатність, що розвинулася внаслідок ІХС, привело до спроб використання деяких біологічних маркерів, які відображають напруженість цих систем як способу індивідуалізованої оцінки ризику розвитку серцево-судинних результатів та інтенсивності процесів репарації васкулярного пошкодження взагалі (Жебель В. М. та співавт., 2016, Berezin A. E., 2017). Одним з основних чинників і регуляторів неоангіогенезу та реендотелізації у хворих із хронічною серцевою недостатністю є мобілізовані прогеніторні клітини різного походження, зокрема ендотеліоцитарні гемопоетичні та мононуклеарні клітини. Отримані дані свідчать, що ендотеліальні прогеніторні клітини з фенотипами CD34+, CD45+, CD133+, VEGFR-2+, Тie2+ безпосередньо впливають на міграцію ендотеліоцитів у зону ураження, проліферацію гладком’язових клітин та фібробластів, що приводить до формування нових судин, реендотелізації та реверсії локальної дисфункції ендотелію, яка ініційована нестабільною атеромою на ендотелії внаслідок механічних та запальних причин (Березін О. Є., 2018).

Таким чином, створення прогностичної моделі еволюції хронічної серцевої недостатності у хворих із ІХС на підставі оцінки рівня мобілізації стовбурових/прогеніторних клітин потребує додаткового моніторингу вмісту біологічних маркерів, що відображають потужність атеросклеротичної, нейрогуморальної, метаболічної і прозапальної складових кардіоваскулярного ремоделювання. Серед них важливе місце займає остеопротегерин, С-реактивний протеїн і галектин-3. Два останніх біологічних маркери, які мають потужні прогностичні властивості, вже рекомендовано для визначення ризику еволюції гострих коронарних синдромів. Рівень остеопротегерину є індикатором ризику кальціфікації судинної стінки у хворих із нирковою недостатністю та васкулярного ремоделювання при метаболічних розладах, включаючи цукровий діабет. Однак роль цих метаболічних факторів, як індикаторів еволюції ХСН, не з’ясована. Це справедливо і для маркеру адипоцитарної дисфункції, такого, як адипонектин. У здорових осіб рівень активності адипоцитокінів достатньо низький, тоді як прозапальні цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНО-альфа, остеопротегерин) і фактори росту (васкулярний ендотеліальний фактор росту-1, ТФР-β, епідермальний фактор росту, фактор росту тромбоцитів) сприяють істотному збільшенню синтезу прозапальних факторів. Разом з тим кінцевий результат модуляції рівня адипоцитокінів може залежати від виду інсулінорезистентності (системна, локальна), яку в клінічних умовах визначити не завжди можливо та доцільно (Воронков Л. Г. та ін., 2017). Необхідно відзначити, що гіперліпідемія, гіперглікемія та гіперурикемія є традиційними факторами ризику виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ІХС незалежно від наявності ХСН. Однак їх вплив на перебіг останньої не має незалежного характеру, хоч і підтверджується в осіб різного віку та статі. Таким чином, створення прогностичних моделей на підставі аналізу клініко-анамнестичних, фенотипічних, кардіогемодинамічних, нейрогуморальних та метаболічних факторів дозволить запропонувати найбільш оптимальний спосіб прогнозування несприятливого перебігу ХСН у хворих на ІХС з додатковими факторами кардіоваскулярного ризику. При цьому визначення характеру впливу метаболічних чинників стосовно процесів васкулярної репарації внаслідок мобілізації прогеніторних клітин може відкрити можливості щодо удосконалення традиційних та впровадження нових методів лікування дисфункції міокарда при ІХС.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

**Робота виконана у** межах науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармакології, фармації фармакотерапії і косметології ЗДМУ за темою «Клініко-біохімічні та морфологічні аспекти діагностики та можливості фармакотерапевтичної корекції кардіоваскулярної патології в осіб різних вікових груп» (№ Державної реєстрації 0114U001393). Здобувачем особисто проведений патентний пошук, налагоджені інструментальні та лабораторні методи дослідження для вивчення хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця із кардіоваскулярними факторами ризику.

**Мета і завдання дослідження**

Оптимізація способу прогнозування несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС з додатковими факторами кардіоваскулярного ризику та удосконалення методу фармакологічного втручання на підставі аналізу зваженої діагностичної та прогностичної значущості клініко-анамнестичних, фенотипічних, кардіогемодинамічних, нейрогуморальних і метаболічних факторів ризику.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Виявити найвагоміші предиктори несприятливого клінічного перебігу хронічної СН, що розвинулася внаслідок ІХС, у пацієнтів з метаболічними факторами кардіоваскулярного ризику.
2. Оцінити внесок додаткових факторів кардіометаболічного ризику (гіперглікемія натще, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, гіперурикемія, дисліпідемія, субклінічний гіпотиреоз) у перебіг ХСН ішемічного генезу.
3. Дослідити прогностичну цінність біологічних маркерів (натрійуретичного пептиду мозкового, галектину-3, остеопротегерину, остеопонтину, вч-СРБ, ендотеліальних прогеніторних клітин, гормонів щитоподібної залози, сечової кислоти, показників ліпідного та вуглеводного обміну) в порівнянні із тяжкістю кардіоваскулярного ремоделювання, станом контрактильної і релаксаційної здатності міокарда у пацієнтів з ХСН і метаболічними факторами кардіоваскулярного ризику.
4. Встановити діагностичне і прогностичне значення циркулюючих периферичних ендотеліальних прогеніторних клітин (CD34+, CD133+, CD45+, VEGFR-2+) у когортах пацієнтів з ХСН та метаболічними коморбідними станами.
5. Проаналізувати основні причини розвитку несприятливих клінічних подій у хворих з ХСН ішемічного ґенезу при довготривалому трирічному спостереженні.
6. Запропонувати найбільш оптимальні методи стратифікації пацієнтів з хронічною СН ішемічного ґенезу із супутніми метаболічними коморбідними станами в групу високого ризику настання несприятливих клінічних результатів за допомогою біологічних маркерів.
7. Удосконалити призначення антагоніста рецепторів ангіотензину-ІІ валсартану в терапії ХСН ішемічного ґенезу із метаболічними факторами кардіоваскулярного ризику шляхом визначенням його впливу на рівень ендотеліальних прогеніторних клітин.

*Об’єкт дослідження:* хронічна серцева недостатність ішемічного генезу.

*Предмет дослідження:* показники натрійуретичного пептиду мозкового, галектину-3, остеопротегерину, остепонтину, вч-СРП, ендотеліальних прогеніторних клітин, гормонів щитоподібної залози, сечової кислоти, показники ліпідного, вуглеводного обміну, параметри кардіогемодинаміки та фізичного навантаження

**Методи дослідження**

Загальноклінічні, біохімічні, імунологічні, інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів**

Уперше на підставі вивчення додаткових метаболічних факторів кардіоваскулярного ризику в мобілізації прогеніторних клітин як компонентів ендогенної репаративної системи серця та судин проведена індивідуалізована оцінка ризику виникнення несприятливих клінічних подій різного ґенезу та прогнозування ефективності лікування у хворих на хронічну серцеву недостатність, що розвинулася внаслідок ІХС.

Дістало подальшого розвитку вивчення особливостей клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС із метаболічними факторами кардіоваскулярного ризику.

Уперше порівняно діагностичну та прогностичну цінність клінічних, гемодинамічних, морфофункціональних та біологічних предикторів несприятливого перебігу ХСН ішемічного генезу у пацієнтів з кардіоваскулярними факторами ризику.

Уперше встановлено діагностичне і прогностичне значення циркулюючих периферичних ендотеліальних прогеніторних клітин (CD34+, CD133+, CD45+, VEGFR-2+) у пацієнтів з ХСН.

Обгрунтовано стратифікацію пацієнтів з ХСН ішемічного ґенезу та супутніми метаболічними коморбідними станами з урахуванням рівня периферичних ендотеліальних прогеніторних клітин і біологічних маркерів.

Дістав подальшої оцінки внесок різних компонентів метаболічного ризику в тривалість життя пацієнтів з ХСН внаслідок ішемічних причин.

Доповнено наукові дані щодо визначення причин розвитку несприятливих клінічних подій у хворих на ХСН ішемічного ґенезу при довготривалому трирічному спостереженні в залежності від додаткових факторів кардіоваскулярного ризику.

Удосконалено стратегію лікування хворих на ХСН з урахуванням внеску антагоністів рецепторів ангіотензину-2 в репаративні процеси та їх вплив на мобілізацію, проліферацію і кліренс ендотеліальних прогеніторних клітин із потенційно високою ангіопоетичною активністю.

Наукова новизна дисертаційної роботи підтверджена патентом України на винахід № 109221 та патентом України на корисну модель № 95227.

**Практичне значення отриманих результатів**

Обгрунтовано необхідність враховувати наявність традиційних (цукровий діабет) та додаткових метаболічних факторів ризику, а саме: асимптомної гіперурикемії, субклінічного гіпотиреозу, інсулінорезистентності що сприяє поліпшенню прогнозування ризику несприятливого перебігу ХСН ішемічного генезу та дає змогу лікарю практичної охорони здоров’я достовірно прогнозувати ймовірність виживання пацієнтів з ХСН незалежно від їх віку, гендерної приналежності, стану контрактильної функції міокарда лівого шлуночка і кількості коморбідних станів.

Використання БРА валсартану в максимально сприйнятливій дозі в комплексній терапії ХСН ішемічного ґенезу значно покращує клінічний стан хворих та перебіг захворювання.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність терапевтичного відділення КУ «6-та міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя, Криворізької міської клінічної лікарні № 2, терапевтичного відділення Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення, клініко-діагностичного терапевтичного відділення ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», Миколаївської лікарні № 5, терапевтичного відділення санаторію «Одеса», м. Одеса, поліклінічного відділення обласного медичного центру серцево-судинних захворювань Запорізької обласної ради, реабілітаційного відділення Луцької міської клінічної лікарні, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес ряду медичних закладів вищої освіти України: кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, кафедри внутрішньої медицини № 1 Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією Української медичної стоматологічної академії м. Полтава, клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету, кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 та кафедри променевої діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри сімейної медицини та кафедри внутрішньої медицини № 4 Одеського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача**

Здобувач самостійно обґрунтував актуальність проведення даного дослідження, сформулював його мету і завдання. Планування та проведення всіх клінічних, електрокардіографічних досліджень, проточної цитофлуометрії, створення комп’ютерних баз даних цих методів дослідження було виконано особисто здобувачем. Спостереження за всіма хворими, яким проводилось лікування в рамках дослідження, здобувач здійснював самостійно. Статистична обробка матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків, наукової новизни і практичної значущості отриманих результатів, а також підготовка публікацій, написання та остаточне оформлення всіх розділів дисертаційної роботи.

**Апробація матеріалів дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях різного рівня: Європейському конгресі із серцевої недостатності (Афіни, Греція, 17-20 травня 2014 р.), міжнародній конференції «Frontiers in CardioVascular Biology» (Барселона, Іспанія, 04-06 червня 2014 р.), Європейському конгресі кардіологів (Лондон, Велика Британія, 29 серпня – 02 вересня 2015 р.), спільному Європейському конгресі із серцевої недостатності та першому Всесвітньому конгресі із гострої серцевої недостатності (Лісабон, Португалія, 18-20 вересня 2013 р.), XIV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 18-20 вересня 2013 р.), міжнародній конференції «4th Biomarkers in Diagnostics Conference» (Берлін, Німеччина, 05-08 жовтня 2015 р.), Європейському конгресі «Acute Cardiovascular Care» (Женева, Швейцарія, 18-20 жовтня 2014 р.), Європейському конгресі з атеросклерозу «82nd European Atherosclerosis Society Congress» (Мадрид, Іспанія, 31 травня – 03 червня 2015 р.), ХVІ Національному конгресі кардіологів України (Київ, 23-25 вересня 2015 р.), міжнародній конференції «Eurothrombosis – Meeting of the Working Group on Thrombosis European Society of Cardiology» (Комо, Італія, 1-3 жовтня 2015 р.), Європейському конгресі «EuroPRevention» (Лісабон, Португалія, 03-04 грудня 2015 р.), міжнародній конференції «Frontiers in Cardiovascular Biology» (Флоренція, Італія, 2016 р.), Європейському конгресі «EuroHeartCare» (Афіни, Греція, 15-16 квітня 2016 р.), всесвітньому конгресі кардіологів «World Heart Federation’s World Congress of Cardiology & Cardiovascular Health» (Акапулько, Мексиканські сполучені штати, 04-07 червня 2016 р.), Європейському конгресі «EuroHeartCare» (Дубровнік, Хорватія, 14-15 червня 2016 р.), міжнародному конгресі із серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (Флоренція, Італія, 08-10 липня 2016 р.), VII науково-практичній конференції «Імплементація оновлених Європейських стандартів з діагностики та лікування серцевої недостатності в Україні: науково-практичні аспекти» (Київ, 18-19 квітня 2017 р.), XVІІІ Національному конгресі кардіологів України (Київ, 20-22 вересня 2017 р.).

**Публікації**

За матеріалами дисертації опубліковано 43 наукових роботи, в тому числі 27 статей (18 статей у наукових фахових виданнях України, 7 статей у виданнях інших держав, включених до міжнародних наукометричних баз), 1 патент України на винахід, 1 патент України на корисну модель, 14 тез доповідей.

**Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 348 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту складає 254 сторіноки). Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та 2 додатків. Робота проілюстрована 57 таблицями та 29 рисунками. Список літератури складається із 403 джерел, з яких 23 – кирилицею і 380 латиницею.

Розділ 1

Огляд літератури

Серцева недостатність розглядається як одна з найважливіших причин передчасної смерті у пацієнтів із верифікованим кардіоваскулярним захворюванням [3, 283]. Поширеність хронічної СН проявляє стійку тенденцію до зростання у всьому світі, незважаючи на серйозний прогрес у галузі профілактики і лікування КВЗ протягом останніх двох десятиліть.

Проте у розвинених країнах частота нових випадків ХСН із зниженою ФВ ЛШ демонструє тенденцію щодо зниження, а зростання частоти нових випадків ХСН формується переважно за рахунок ХСН із збереженою та середньою ФВ ЛШ [283]. Вважають, що це обумовлено ефективним лікуванням гострої ІХС, яка є у 50% усіх випадків ХСН із зниженою ФВ ЛШ головним етіологічним чинником [304]. Проте, більшість хворих на ХСН незалежно від її фенотипу мають більш ніж один фактор кардіометаболічного ризику, які сприяють формуванню та прогресуванню СН поряд із ішемічними причинами [406].

У країнах, що розвиваються, ситуація щодо розповсюдженості ХСН дещо інша. Так, кількість нових випадків на ХСН прогресивно зростає незалежно від того, які самі фенотипи ХСН визначають зростання у той або іншій країні [23, 167]. У нашій країні продовжується зростання нових випадків ХСН [7]. Звертає на себе увагу те, що імплементація нових методів профілактики та стандартів лікування ХСН хоч й привели до пролонгації виживання хворих на ХСН, але в загалом віддалений прогноз залишається важким та 5-річна виживаність у хворих на ХСН із зниженою ФВ ЛШ є порівняною із такою, що визначається у деяких онкологічних захворюваннях, зокрема колоректальним раком та раком щитоподібної та молочної залози [87].

Крім того, формування ХСН характеризується високим рівнем ургентної госпіталізації, суміжної з серйозними фінансовими витратами для системи охорони здоров’я [255]. За даними європейського клінічного дослідження ESC-HF Pilot Study, частота смертельних випадків від усіх причин протягом наступних 12 міс у госпіталізованих і стабільних/амбулаторних хворих із СН становить 17 і 7% відповідно, а частота госпіталізацій за той самий період – 44 і 32% відповідно [12, 309]. На жаль, сучасні методи лікування ХСН поки не в змозі забезпечити зниження рівня смертності таких пацієнтів до популяційного порогу, незалежно від віку хворих та етіологічної природи захворювання [271, 387]. У пацієнтів із СН (як госпіталізованих, так і амбулаторних) більшість летальних випадків зумовлені кардіоваскулярними та метаболічними причинами, а саме: переважно раптовою смертю на ранніх стадіях ХСН та прогресуванням дисфункції міокарду та поліорганою недостатністю на пізніх етапах еволюції цього захворювання [193].

Таким чином, встановлення ролі кардіометаболічних факторів ризику у формуванні та прогресуванні ХСН ішемічної етіології є актуальним та своєчасним для сучасної кардіології, що може визначити практичні підходи щодо покращення прогнозу та поліпшення перебігу ХСН.

1.1 Сучасні уявлення щодо закономірностей формування і прогресування серцевої недостатності

Згідно з Національними клінічними рекомендаціями, з клінічної точки зору ХСН являє собою синдром, типовими рисами якого є зниження толерантності до фізичних навантажень, затримка рідини в організмі, прогресуючий характер та обмеження тривалості життя [20].

Хронічна серцева недостатність визначена як синдром, що розвивається в результаті різних кардіоваскулярних захворювань, які призводять до нездатності серця забезпечити системний кровоток адекватно метаболічним потребам організму, що супроводжується внутрішньосерцевими і периферійними гемодинамічними зрушеннями, кардіоваскулярним ремоделюванням і порушеннями нейрогуморальної регуляції кровообігу [4, 247, 302, 388]. ХСН може бути результатом тривалої еволюції кардіоваскулярного захворювання. Разом з тим, прогресування ХСН може проявлятися раптовим чи поступовим посиленням або появою нових клінічних симптомів дисфункції міокарда [231]. Гостра декомпенсація ХСН, яка спричинила госпіталізацію, як правило, обумовлена поєднанням декількох факторів, а саме: прогресування дисфункції міокарда, нейрогуморального дисбалансу, прогресування системного запалення [247, 388]. При цьому гостро декомпенсована ХСН розглядається як самостійний синдром поза гострої СН [162].

ХСН представлена у трьох основних фенотипах, які відокремлюються один від одного в залежності від величини глобальної ФВ ЛШ, а саме: збережена ФВ ЛШ (> 50%), середня ФВ ЛШ (40-49%) та знижена ФВ ЛШ (< 40%). Три фенотипи представляють собою різні патогенетичні стадії еволюції ХСН від асимптомної дисфункції до важкої контрактильної дисфункції міокарда [119]. У табл. 1.1 наведені основні характеристики, притаманні кожному з фенотипів ХСН.

*Таблиця 1.1*

**Зіставлення фенотипів ХСН**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Характеристики | Фенотип «систолічна дисфункція»  (ХСН із зниженою ФВ) | | Проміжний фенотип  (ХСН із середньою ФВ ЛШ) | Фенотип «діастолічна дисфункція»  (ХСН із збереженою ФВ) |
| 1 | 2 | | 3 | 4 |
| Вік пацієнтів | превалюють особи молодого і середнього віку | | превалюють особи середнього віку | превалюють пацієнти похилого та старшого віку |
| Гендерні особливості | превалюють чоловіки | | превалюють чоловіки | превалюють жінки |
|  | | | | |
| *Продовж. табл. 1.1* | | | | |
| 1 | 2 | | 3 | 4 |
| Етіологія | ІХС, ДКМП,  цукровий діабет,  АГ | | АГ, ІХС, ожиріння, цукровий діабет,  анемія, ХХН | АГ, анемія, ожиріння, цукровий діабет, ХОЗЛ,  ХХН, ГКМП |
| Глобальна ФВ ЛШ | менше ніж40% | | 40-49% | 50% і більше |
| КДО | значно підвищений | | помірно підвищений | без змін або знижений |
| КСО | «те саме» | | «те саме» | «те саме» |
| КДТ ЛШ | «» | | «» | підвищений |
| Дилатація ЛП | значна | | помірна | помірна |
| Тип ремоделювання ЛШ | ексцентрична гіпертрофія | | концентрична гіпертрофія | концентрична гіпертрофія, концентричне ремоделювання |
| «Жорсткість» ЛШ | без змін або помірно підвищена | | значно або помірно підвищена | значно підвищена |
| Співвідношення E/Em | > 15 од. | | 8-15 од. | > 8 oд. |
| Концентрація МНУП/NT-proМНУП | більше 300 пг/мл при гострій маніфестації та більше 125 пг/мл при поступовому розвитку | | більше 300 пг/мл та 100 пг/мл відповідно при гострій маніфестації та менше 125 пг/мл та 35 пг/мл відповідно при поступовій еволюції | |
| *Продовж. табл. 1.1* | | | | |
| 1 | | 2 | 3 | 4 |
| Концентрація MR-proПНУП | | більше  250 пмоль/л  при гострій маніфестації | менше 120 пмоль/л  при гострій маніфестації | |

Як доказ, зазвичай, наводили дані проспективних досліджень і спостережень, які демонструють відмінності у величині очікуваної тривалості життя, показниках смертності і потреби в госпіталізації внаслідок прогресування ХСН у пацієнтів із збереженою і зниженою ФВ ЛШ [147,39,116]. Причому зазначені відмінності зберігалися навіть при корекції даних залежно від основних причин смерті пацієнтів з ХСН, включаючи ішемічні і неішемічні [160,183, 275, 324].

Однак описані вище особливості в популяціях пацієнтів з ХСН з різними типами тотальної контрактильної дисфункції нівелювалися при пролонгації спостереження за ними [4, 86, 276]. Цікаво, що серед пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ короткострокова виживаність була істотно вище в тому випадку, коли в результаті терапевтичних втручань вдавалося домогтися підвищення значень ФВ ЛШ. Ці дані спричинили зміни в клінічних рекомендаціях American College of Cardiology Foundation/American Heart Association щодо ХСН, які тепер розглядають можливість додаткової стратифікації тих, які відповіли на традиційне лікування [388]. З іншого боку, було б неправомірно вважати, що збережена ФВ ЛШ при ХСН виключає глобальні контрактильні порушення в принципі. Так, використовуючи метод оцінки деформації стінок ЛШ (Strain/Strain rate), вдалося продемонструвати наявність порушень глобальної контрактильності міокарда ЛШ у пацієнтів із збереженою ФВ ЛШ [207, 280].

При цьому більшістю дослідників був підтверджений тісний зв’язок між величиною глобальної ФВ ЛШ і ступенем зниження швидкості поздовжньої та/або циркулярної деформації ЛШ навіть після корекції даних залежно від традиційних показників діастолічної функції (доплерографічний індекс, E' і співвідношення E/Em), тиску наповнення ЛШ, а також циркулюючого рівня NT-proМНУП [207,235,112]. Існують дані про наявність прямої асоціації між вираженістю глобальної механічної діссінергії ЛШ і циркулюючим рівнем NT-proМНУП [266]. Крім того, ступінь зменшення поздовжньої, радіальної і циркулярної деформації стінки ЛШ маєнезалежну від ФВ ЛШ предикторну цінність у пацієнтів з ХСН щодо кардіоваскулярної смерті і повторних госпіталізацій [395,112]. Однак порушення швидкості деформації стінок ЛШ не забезпечує підвищення предикторної цінності ФВ ЛШ у хворих на ХСН зі зниженням останньої [395]. Навпаки, зниження поздовжньої деформації ЛШ тісно асоціюється з показником загальної смерті [256,174]. При цьому предикторна цінність глобальної диссинхронії стінок міокарда у пацієнтів з ХСН не залежить від етіологічної природи дисфункції міокарда [78,332,130].

1.2 Роль коморбідних станів у визначенні фенотипу хронічної серцевої недостатності і темпів її прогресування

Відповідно до чинних клінічних угод, величина ФВ ЛШ менше 40% розглядається як знижена, ФВ ЛШ, що дорівнює 40-49%, як середня, а така, що вище за 50%, визнається збереженою [231, 276, 246, 388]. ХСН зі зниженою ФВ ЛШ зазвичай детектується у пацієнтів з ІХС (близько 2/3 всіх хворих) кардіоміопатіями з дилятаційним фенотипом, тоді як у осіб з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу частота народження ХСН зі зниженою ФВ ЛШ суттєво менше [245]. При цьому близько половини всіх пацієнтів з ХСН мають нормальну ФВ ЛШ,незважаючи на наявність клінічних ознак дисфункції міокарда [216]. Цей фенотип ХСН превалює в жіночій популяції, в осіб похилого віку, пацієнтів з артеріальною гіпертензією, анемією, ожирінням, хронічною хворобою нирок, цукровим діабетом 2 типу, хронічним обструктивним захворюванням легень. Середня ФВ ЛШ частіше представлена у хворих на АГ, цукровий діабет, ожиріння, хронічну хворобу нирок та стабільну ІХС [32]. Однак вона розглядається як проміжний етап в еволюції дисфункції міокарда від збереженої контрактильної здатності до систолічної дисфункції із критично зниженою ФВ ЛШ [61].

Однак істотних відмінностей в частоті більшості коморбідних станів між фенотипами ХСН не встановлено, як і не відзначена поява будь-яких клінічних особливостей для осіб з ХСН в залежності від величини ФВ ЛШ [171]. Необхідність розподілу пацієнтів з ХСН в когорти в залежності від величини ФВ ЛШ пояснюється існуванням серйозних відмінностей в очікуваній 5-річній виживаності і ризику повторних госпіталізацій [162, 324]. Незважаючи на те, що три фенотипи ХСН, асоційовані з різною величиною ФВ ЛШ, характеризуються несприятливим прогнозом, встановлено, що ризик настання смертельного результату для хворих зі зниженою ФВ ЛШ в порівнянні з такими із збереженою ФВ ЛШ суттєво вище [37, 205, 251]. Разом з тим, добре відомо, що серед осіб зі зниженою ФВ ЛШ перевагу у виживанні мають пацієнти з ФВ ЛШ більше 35-40%, а також ті хворі, в яких в результаті терапії ХСН ця величина змінилася в бік підвищення і перевищила 45% [87]. Звертає на себе увагу той факт, що клінічна оцінка тяжкості ХСН, яка грунтується на верифікації функціонального класу за класифікацією NYHA, часто не корелює з величиною ФВ ЛШ і рівнем таких прогностичних біологічних маркерів, як галектин-3, фактор росту фібробластів-15 і NT-proМНУП [185, 390].

Не виключається можливість того, що формування різних фенотипів ХСН є наслідком епігенетичних впливів на функціонування ендогенних репаративних систем, зокрема ендотеліальної репаративної системи, з боку генетичних факторів, коморбідних станів та етіології серцевої дисфункції.

1.3 Концепція ендогенної васкулярної репаративної системи: роль ендотеліальних прогеніторних клітин

Оскільки дисфункція ендотелію судин є одним з найважливіших патогенетичних механізмів формування і прогресування СН, порушення процесів репарації судин розглядаються як причина неадекватності механічних і функціональних властивостей судинної стінки, що безпосередньо впливає на кардіоваскулярний ризик та еволюцію СН. Основні компоненти ендогенної васкулярної репаративної системи представлені на рис. 1.1.

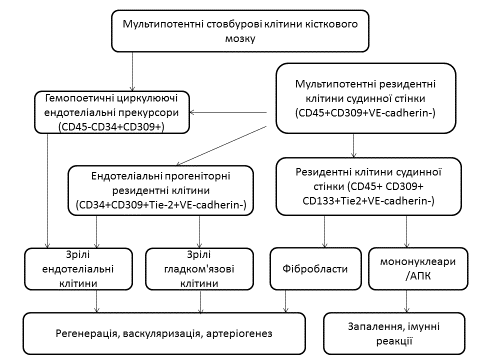


Рис. 1.1. Основні компоненти ендогенної васкулярної репаративної системи (АПК – антиген-презентуючі клітини)

Прогеніторні постнатальні клітини є результатом еволюції короткоживучих репопулюючих стовбурових клітин, що відрізняються мультипотентною пластичністю і детерміновані до диференціювання у певний тип клітин-прекурсорів, а потім у клітини певних ліній. Основною біологічною роллю постнатальних прогеніторних клітин є безпосередня участь і регуляція процесів репарації тканин, неоваскуляризації, неоангіогенезу, пухлинного росту [227].

Серед основних індукторів мобілізації прогеніторних клітин розглядають апоптозні тільця, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, деякі хемокіни й інтерлейкіни з антизапальнимпотенціалом, васкулярний ендотеліальний фактор росту-1 [29, 109, 206, 322]. Крім того, деякі механічні фактори, такі, як підвищення напруження зсуву на ендотелії або гіперволемія, здатні підвищувати проліферативний потенціал прогеніторних прекурсорів [267]. Навпаки, багато представників суперсімейства фактора некрозу пухлин, мікроРНК107 і хемокіни (фактор інгібування міграції макрофагів) мають виражену здатність до супресії диференціюючого потенціалу прогеніторних клітин [105, 159, 250, 396].

Спочатку передбачалося, що диференціація ангіобластів в ендотеліоцити є винятковим атрибутом ембріогенезу [48]. В подальшому виявилося, що гематопоетичні прогеніторні постнатальні клітини експресують мієлоїдний маркер CD34+, здатні ex vivo набувати імунний фенотип ендотеліоцитів, у зв’язку з чим і отримали назву ендотеліальні прогеніторні клітини [316].

Після того, як з’явилися докази кістково-мозкового походження циркулюючих ЕПК, останні було прийнято ідентифікувати як циркулюючі ендотеліальні кістково-мозкові прогеніторні клітини. Однак, на теперішній час стало відомо, що джерелом циркулюючих ЕПК можуть бути не тільки нечисленні гематопоетичні стовбурові клітини, в тому числі і локалізовані в периферичних тканинах, але і циркулюючі прогеніторні клітини інших популяцій, клітини мієлоїдного ряду, що диференціюються в ендотеліоцити. Останні завдяки своїй своєрідній формі отримали назву spindle-like cells – шпиндельподібні клітини [230]. Таким чином, циркулюючі ЕПК не є результатом диференціювання однієї лінії мультипотентних клітин кістково-мозкового походження, а представлені численним пулом клітин, експресуючих різні антигенні детермінанти, властиві як гемопоетичному, так і мезенхімальному паростку [57].

Постнатальні стовбурові клітини представлені двома основними лініями: гемопоетичними і мезенхімальними, які ідентифікуються практично у всіх тканинах організму людини, зберігаючи при цьому свою високу проліферативну активність. Разом з тим, найбільш висока пластичність щодо направлення диференціювання властива кістково-мозковим постнатальним стовбуровим клітинам. Реґіонарні (тканинні) стовбурові клітини не завжди розглядаються як самостійна плюрипотентна лінія, здатна до високого ступеня диференціювання [241].

Нині розроблені критерії ідентифікації стовбурових і прогеніторних клітин (ISHAGE критерії – International Society for Hematotherapy and Graft Engineering, 1996) [335]. Встановлено, що гемопоетичні стовбурові клітини повинні відповідати критеріям CD34+/-CD133), CD45dim і зазвичай мають імунний фенотип CD34+, CD38-, CD45RA+, Thy-1+, HLA-DR+. Однак останній може відрізнятися у стовбурових клітин, виділених з різних джерел [330]. Так, для стовбурових гемопоетичних клітин пуповинної крові не характерні HLA-DR-антигени і, навпаки, часто зустрічаються клітини, які експресують CD34+ і не несуть лінійні антигени CD34+/Lin-.

Крім того, більшість CD34+/Lin-/CD38- ГСК периферичної крові і нормального кісткового мозку людини експресують мієлоїдні маркери: CD33, CD13, CD123.

Мезенхімальні стовбурові клітини є популяцію плюрипотентних клітин мезодермального паростку, здатних диференціюватися в напрямку хондроцитів, остеобластів, адипоцитів, гепатоцитів, альвеолярних і ряду інших стромальних клітин. Основними антигенними детермінантами мезенхімальних стовбурових клітин є SH2, SH3, CD29, CD44, CD73, CD90, CD106, CD120a, CD124. При цьому на відміну від гемопоетичних ліній стовбурових клітин мезенхімальні стовбурові клітини не експресують мієлоїдні маркери CD14, CD34, CD45 і CD68. На відміну від плюрипотентних постнатальних стовбурових клітин, прогеніторні клітини стійко експресують на поверхні своїх біомембран ряд біомаркерів, що дозволяє проводити відповідну ідентифікацію цього клітинного пулу [397]. Так, CD34 є основним трансмембранним протеїном, широко представленим на мембранах циркулюючих ЕПК гемопоетичного і мезенхімального ряду. Вважають, що CD34+ прогеніторні клітини диференціюються в напрямку двох основних ліній, що відносяться до субпопуляцій комітованихклітин, а саме: клітин периферичної крові і ендотеліальних клітин. При цьому ЦЕКМПК поряд з маркерами гемопоетичних стовбурових клітин CD34+ і CD133+ експресували маркери, властиві ендотеліоцитам, такі, як VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor-2 - рецептор 2 типу для васкулярного ендотеліального фактора росту) [280]. Необхідно відзначити, що CD34+, на відміну від CD133+, не розглядається як диференційний критерій гемопоетичних ЕПК [163].

У той же час, CD133+, відомий також як промінін або АС133, експресується на поверхні гемопоетичних стовбурових клітин і зазвичай відсутнійу зрілих ендотеліоцитів і моноцитів [153]. Вважають, що імунний фенотип CD133+VEGFR2+ найчастіше властивий незрілим циркулюючим ЕПК, тоді як комплекс CD34+VEGFR2+ може ідентифікуватися і у незрілих ендотеліоцитів. З іншого боку, мієлоїдний комплекс CD14+/CD34- може коекспресуватися разом з ендотеліоцитарними маркерами на поверхні циркулюючих зрілих ендотеліоцитів [221]. Крім того, CD14+, характерний для мононуклеарних клітин, іноді детектується разом з ендотеліальними маркерами на поверхні ендотеліоцитів в зоні неоваскуляризації або неоангіогенезу [151]. Вважають, що ці відомості – наочний приклад існуючої можливості диференціації мієлоїдних клітин в клітини ендотеліоцитарної лінії [293].

Однак мієлоїдний комплекс CD14+/CD34+ не придатний для ідентифікації ЕПК-клітин. В даний час вважають, що циркулюючі ЕПК- клітини, які експресують негемопоетичні маркери CD34+/CD45-, мають найбільшу здатність до диференціювання у зрілі ендотеліоцити. З іншого боку, більш висока ангіопоетична активність властива ЕПК клітинам з імунним фенотипом CD14+/Tie-2/VEGFR2. В цілому, багато дослідників згодні з тим, що функціональна здатність прогеніторних ендотеліальних клітин до стимуляції процесів епітелізації і неоангіогенезу не є атрибутом їх походження і безпосередньо не пов’язана з їх фенотипом [190, 202, 260].

В даний час найбільшою популярністю користується гіпотеза про реактивацію локальних (тканинних) стовбурових клітин і мобілізацію кістково-мозкових стовбурових клітин з подальшою трансформацією їх в прогеніторні ендотеліальні клітини під впливом різних модуляторних сигналів, що реалізуються у відповідь на пошкодження тканин, зміну мікрооточення стовбурових клітин або росткових стимулів [118, 394]. ЕПК з мононуклеарним імунним фенотипом мають більшу пластичність щодо артеріогенезу і неоваскуляризації, тоді як аналогічні клітини мезенхімального походження, на думку дослідників, у більшій мірі опосередковують відновлення пулу ендотеліоцитів і потенціюють реендотелізацію [165, 282, 358].

У той же час, основні механізми, що опосередковують ангіопоетичний вплив прогеніторних ендотеліальних клітин, не цілком зрозумілі [224, 274]. Сформована на теперішній час точка зору на це питання ґрунтується на тому, що індукований неоангіогенез і реепітелізація не є атрибутами подальшої диференціації мобілізованих прогеніторних клітин, а реалізуються за рахунок продукції ангіогенних і росткових факторів паракринної природи, таких, як VEGF (васкулярний ендотеліальний фактор росту), FGF (фактор росту фібробластів), G-CSF (гранулоцитарний колоніальний фактор росту), а також, ймовірно, хемокіни (RANTES, ІЛ-6) і сфігнозин-1-фосфат [49, 109, 217, 257, 293].

Окрім ЕПК одним з найважливіших компонентів васкулярної репаративної системи є ендотеліальні апоптичні мікрочастини (ЕАМ), які раніше визначалися як маркер дисфункції ендотелію [357]. Вони беруть участь у патогенезі кардіоваскулярних захворювань та зв’язують коморбідні стани з процессами ураження і відновлення судинної стінки, зокрема ендотелію артерій [366]. ЕАМ є компонентом секрету ендотеліальних клітин, зокрема ендотеліальних прекурсорів. Встановлено, що ЕАМ утворюються з активованих ендотеліоцитів або апоптичних тілець і грають важливу роль в процесах васкулярного ремоделювання, неоангіогенезу, неоваскуляризації, репарації тканин [225]. На жаль, обсяг наукових знань про біологічну роль ЕАМ лімітований внаслідок субмікроскопічних розмірів останніх і серйозних аналітичних труднощів [250]. До теперішнього часу не цілком з’ясовано, чи беруть участь ЕАМ в процесах репарації судинної стінки безпосередньо або навпаки забезпечують пошкодження ендотелію і порушення механічних якостей стінки артерій, сприяючи виникненню ендотеліальної дисфункції [89]. Дійсно, з одного боку, ЕАМ проявляють високу ангіопоетичну активність, беручи участь в процесах ангіогенезу і реваскуляризації після ендотеліального ушкодження, модулюючи молекулярні внутрішньоклітинні механізми, спрямовані на підвищення виживання ендотеліоцитів, а також надають протизапальний і антикоагулянтний ефекти [96]. З іншого боку, ЕАМ розглядаються в ролі медіаторів низькоінтенсивної прозапальної активації, яка,у свою чергу, бере активну участь в пошкодженні судинної стінки [62]. Як припускають, подібний «парадоксальний» біологічний ефект ЕАМ, який стосується процесів репарації та пошкодження судинної стінки, ймовірно, забезпечується взаємодією останніх зі своїм мікрооточенням [73]. Грунтуючись на даних, наведених вище, можна припустити, що циркулюючі ЕАМ можуть бути розглянуті як потенційні прогностичні біомаркери, що дозволяють стратифікувати пацієнтів в групу високого кардіоваскулярного ризику. Ця концепція є новою і виглядає досить дискутабельною, хоча і багатообіцяючою. Дійсно, вимірювання ЕАМ дозволяє абстрагуватися від ряду постаналітичних обмежень, властивих іншим циркулюючим біомаркерам, таких, як існування залежності від віку, гендерної приналежності, кліренсу креатиніну, наявності гемолізу і т. п. [100].

ЕАМ представляють собою досить гетерогенну популяцію мікрочастинок розмірами 0,1-1,0 мкм, які утворюються в результаті активації, пошкодження або апоптозу ендотеліоцитів і грають важливу роль в забезпеченні інтегративної функції і цілісності ендотелію артерій [226, 253].

Підвищення циркулюючого рівня ЕАМ може бути визначено при різних кардіоваскулярних захворюваннях і метаболічних коморбідних станах, таких, як стабільна ІХС, гострий коронарний синдром/інфаркт міокарда, гостра і хронічна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, інсульт, тромбоемболія легеневої артерії, цукровий діабет, дисліпідемія, ожиріння, асимптомний атеросклероз [105, 106, 108].

Прийнято вважати, що циркулюючий рівень ЕАМ відображає баланс між клітинною проліферацією/активацією, з одного боку, та апоптозом, з іншого [490]. Основними біологічними регуляторами продукції ЕАМ є прозапальні цитокіни, такі, як фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП-альфа), інтерлейкіни, хемокіни, хемоаттрактанти, які опосередковують синтез і секрецію ЕАМ через механізми везикуляції внаслідок активації ядерного чинника транскрипції κB (NF-κB) в ендотеліоцитах [109]. Необхідно відзначити, що ряд патологічних процесів, таких, як оксидативний стрес, безпосередньо пов’язані з феноменом везикуляції біомембран і тим самим беруть активну участь у формуванні ЕАМ [201]. Молекулярні механізми, які беруть участь в процесах ремоделювання клітинної мембрани і призводять до феномену везикуляції, глибоко вивчені, але їх вплив не вичерпується змінами цитоскелету ендотеліоцитів під впливом ряду геномних механізмів як результату активації ядерних факторів транскрипції [201]. Так, встановлено, що представники сімейства ФНП і васкулярного ендотеліального фактора росту здатні модулювати експресію генів регульованого локусу і генома ендотеліоцитів-1 і тим самим сприяти трансформації нормальної фосфоліпідної структури біомембрани ендотеліоцитів в асиметричну, що призводить до формування мікровезикул [191]. Серед основних молекулярних механізмів, що сприяють мікровезикуляціі, відзначають внутрішньоклітинне «перевантаження» іонами кальцію з подальшою клітинною активацією і залученням у процеси фосфорилювання регуляторних внутрішньоклітинних протеїнів (гелсоліну і калпаїну) і ряду гомеостатичних мембранних ензимів (транслоказ, флоппаз, скрамблаз) [200].

Ще однією біологічною функцією ЕАМ, яка активно і широко обговорюється, є участь останніх в міжклітинному транспорті біологічно активних молекул, серед яких важливе місце займають регуляторні протеїни, цитокіни, мРНК і мікро-РНК, які беруть участь в інформаційному забезпеченні неоваскуляризації і репарації тканин [151]. Проте до теперішнього часу циркулюючий пул ЕАМ найчастіше розглядається як індикатор вираженості дисфункції ендотелію [94]. Однак здатність ЕАМ до модуляції інших біологічних процесів, таких, як клітинне зростання, запалення, коагуляція, апоптоз, оксидативний стрес, геномни постпроцесінг, хоча і не піддається сумніву,але прогностичний потенціал ЕАМ в цих процесах не цілком ясний і вимагає подальшого вивчення [122]. Таким чином, ЕАМ є сполучною ланкою міжклітинним пошкодженням, з одного боку, і локальними біомеханічними змінами, процесамикоагуляції, репарації, запалення, з іншого [137].

Багато дослідників вважають,що основний біологічний ефект ЕАМ полягає в забезпеченні міжклітинної взаємодії, та безпосередньо пов’язаний з регуляцією формування мікровезикул різними неспецифічними стимулами. Дійсно, доведено участь різних за своїм походженням сигнальних молекул, продуктів оксидативного стресу, прозапальних цитокінів в модифікації структури мембран ендотеліоцитів і секреції мікровезикул [159]. У той же час, ЕАМ можуть формуватися внаслідок апоптозу, або пошкодження ендотеліальних клітин при залученні інших механізмів [168]. Останні не в повній мірі ідентифіковані і вимагають уточнення [169]. Розуміння цих механізмів, ймовірно, змогло б прояснити ситуацію навколо основного питання: чому одні і тіж біологічні фактори (ФНП-альфа, ІЛ-1β, інгібіторактиватораплазміногену-1) здатні надавати різноспрямований вплив, щодо дозрівання, секреції та плейотропного ефекту ЕАМ [63].

Добре відомо, що дисліпідемія й асимптомний атеросклероз асоціюються з підвищенням циркулюючого рівня ЕАМ, як маркерів дисфункції ендотелію [61]. Оскільки, на поверхні ЕАМ експресуються прокоагулянтні фосфоліпіди і їх специфічні рецептори, постулюється, що ЕАМ можуть відігравати важливу роль у феномені активації мононуклеарів, агрегації тромбоцитів, модулюванні коагуляції, особливо, за присутності XII і VIIa-факторів згортання крові [188]. Припускається, що структурні особливості ЕАМ дозволяють їм виступати в ролі своєрідних кондукторів, досить різнорідних за своєю природою процесів, таких, як дисліпідемія, коагуляція, низькоінтенсивне запалення, ангіогенез [225]. Встановлено, що ЕАМ є своєрідною транспортною формою для деяких хемоатрактантів (E-селектин), ензимів (фосфоліпаза), молекул клітинної адгезії (intracellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, platelet cell adhesion molecule), ряду активних регуляторних і структурних пептидів, таких, як ендоглініваскулярний кадгерин [179]. Беручи участь в транспорті цих молекул, ЕАМ забезпечують регулювання постпрандіальної гіперглікемії і гіпертригліцеридемії, а також рівня ліпопротеїдів низької щільності [135]. За даними [190], ізольовані з атером ЕАМ здатні транспортувати ICAM-1 (молекулу міжклітинної адгезії-1) в ендотеліоцити і рекрутувати мононуклеарні фагоцити, що розглядається, як модулювання процесів прогресування атеросклерозу. Вважають, що ЕАМ здатні надавати стимулюючий вплив щодо клітин різних ліній (включаючи ендотеліальні прогеніторні клітини) через активацію p38 MAP-кінази [125]. У свою чергу, [250] повідомили про те, що p38 МАР-кінази не є єдиною біологічною мішенню для ЕАМ. Так, останні здатні модулювати ангіогенез за допомогою десупресії фосфоїнозитол-3-кіназного механізму через залучення мікро-РНК126-залежних сигнальних шляхів і підвищeння експресії NO-синтетази на своїй поверхні [125].

Таким чином, циркулюючі ЕАМ представляються інтегральним біомаркером для ідентифікації різних сторін патогенезу атеросклерозу, особливо з точки зору ідентифікації наявності так званої «загрозливої» атероми [153].

В цілому, саме циркулюючі прогеніторні клітини різних ліній здатні до стимуляції процесів реендотелізації, переважно за рахунок активації проліферативного потенціалу тканинних стовбурових клітин шляхом активної секреції ЕАМ, факторів росту та диференціації [63, 259, 387]. Дефіцит циркулюючих ЕПК, а також зниження їх здатності до проліферації, міграції та виживаності розглядається як дисфункція ЕПК, що є одним з критеріїв порушень ендогенних репаративних систем. Водночас, дисфункція ЕПК може бути й одним з біомаркерів СН та ризику її прогресування із прогностичною цінністю, яка має персоніфіковані властивості.

1.4 Роль біологічних маркерів у стратифікації хворих на серцеву недостатність

Сучасні клінічні рекомендації різних медичних асоціацій високого рівня репутації приділяють велике значення удосконаленню методів ранньої діагностики, профілактики та індивідуалізованого лікування СН [373]. Припускають, що біологічні маркери, які відображають різні патофізіологічні стадії СН, зберігають своє значення як потужний неінвазивний інструментарій діагностики гострої і хронічної СН, стратифікації пацієнтів у групи високого ризику виникнення і прогресування різних фенотипів СН, а також у якості предиктора ефективності лікування [218, 113]. Сучасні уявлення про основні групи біомаркерів, які використовуються при діагностиці, прогнозуванні та лікуванні ХСН, викладені на рис. 1.2.

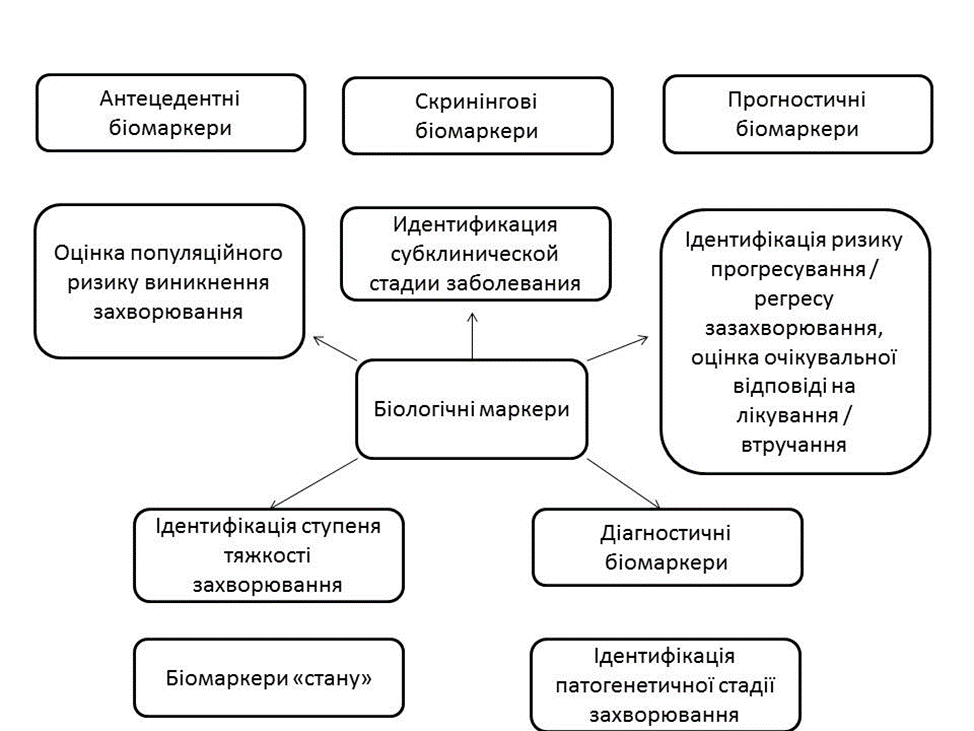


Рис. 1.2. Сучасні уявлення про основні групи біомаркерів, які використовуються при діагностиці, прогнозуванні та лікуванні ХСН

Клінічні рекомендації Європейського товариства кардіологів (ECS, 2016) та об'єднані рекомендації Американських коледжів кардіологів, Американської серцевої асоціації, Асоціації фахівців із серцевої недостатності (ACC/AHA/HFSA 2017) [283, 389] припускають можливість використання в рутинній клінічній практиці досить обмеженого кола біологічних маркерів, які сприятливо зарекомендували себе при проведенні великих рандомізованих контрольованих досліджень у пацієнтів з документованою СН або високим ризиком її маніфестації (табл. 1.2). Фактично, існують докази поліпшення рівня первинної діагностики гострої, гостро декомпенсованої або хронічної СН, підвищення точності стратифікації ризику виникнення і/або прогресування міокардіальної дисфункції/ХСН і поліпшення клінічних наслідків.

*Таблиця 1.2*

**Сучасні рекомендації щодо використання біомаркерів**

**для діагностики та лікування СН [283]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Мета застосування | Групи пацієнтів | Клас доказів | Рівень доказів |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| НУП (МНУП, NT-proМНУП или MR-proПНУП) | | | |
| Підтвердження діагнозу СН | пацієнти з прогресуючим диспное і підозрою на гостру, гостро декомпенсовану або хронічну СН | I | A |
| пацієнти з раптово виниклою задишкою і підозрою на гостру, гостро декомпенсовану або хронічну СН, коли етіологія диспное не з’ясована | I | A |
| пацієнти з підозрою на гостру/гостро декомпенсовану СН | IIb | C |
| Виключення діагнозу СН | амбулаторні пацієнти з непідтвердженим діагнозом СН | I | A |
| Прогноз СН | амбулаторні/госпіталізовані пацієнти зі встановленим діагнозом СН | I | A |
| госпіталізовані пацієнти з гостродекомпенсованою СН | I | A |
| пацієнти із СН перед випискою зі стаціонару | IIa | B |
| Оцінка ризику виникнення міокардіальної дисфункції | пацієнти високого ризику маніфестації СН | IIa | B |
| *Продовж. табл. 1.2* | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Таргетна терапія під контролем біомаркера | амбулаторні пацієнти з хронічною СН в еуволемічному стані | IIa | B |
| Біомаркери міокардіального ушкодження (високочутливі міокардіальні тропоніни Т/I) | | | |
| Ризик-стратифікація | пацієнти з верифікованою гострою або хронічною СН | I | A |
| пацієнти з гостро декомпенсованою СН | I | A |
| Біомаркери міокардіального фіброзу (галектин-3) | | | |
| Ризик-стратифікація | амбулаторні пацієнти з хронічною СН | IIb | B |
| госпіталізовані пацієнти з гострою/хронічною СН | IIb | A |
| пацієнти із СН перед випискою зі стаціонару | IIa | B |
| sST2 | | | |
| Прогнозування СН | амбулаторні і госпіталізовані пацієнти із СН | I | A |
| пацієнти з гостродекомпенсованою СН | I | A |
| пацієнти із СН перед випискою зі стаціонару | IIa | B |

Це відбувається в результаті так званої таргентної терапії СН незалежно від її етіології, клінічної форми або фенотипу (СН зі зниженою/збереженою/середньою фракцією викиду) при застосуванні біомаркерів біомеханічного стресу (натрійуретичні пептиди), міокардіального фіброзу (галектин-3, sST2 – розчинний супресор рецептора туморогену-2) і міокардіального пошкодження (високочутливі міокардіальні тропоніни Т/I) [92, 327, 389].

Найбільший обсяг доказів збирається саме для уточнення діагностики гострої СН, а також прогнозування маніфестації та прогресування хронічної СН. Крім того, більшість біологічних маркерів, включаючи НУП, галектин-3 та ST2, виявилися досить надійним інструментом оцінки ризику настання несприятливих клінічних наслідків (у тому числі летального) у пацієнтів із документальною хронічною СН на різних етапах надання медичної допомоги, як амбулаторному, так і стаціонарному [66]. У той же час, досвід використання біомаркерів при гострій декомпенсованій хронічній СН не такий великий, а їх додаткова предикторна цінність вимагає детального уточнення [23, 152, 222].

*Натрійуретичні пептиди*

Велика частина представників сімейства НУП (мозковий ПНУП та їх неактивні попередники: пропептиди НТ -ППНУП, НТ-проМНУП, НТ-середньо-регіонарні ПНУП), виключаючи НУП С-типу (СНУП) та D-типу НУП є біологічними маркерами біомеханічного стресу [10, 79, 222]. Вони активно вивільняються кардіоміоцитами у відповідь на міокардіальне розтягнення, "перевантаження" об'ємом, міокардіальне пошкодження, а також в результаті дії ряду інших факторів: ішемії/реперфузії/некрозу, метаболічного токсичного ушкодження, мембранної нестабільності, опромінення [60]. Хоча активна секреція ПНУП і МНУП здійснюється під впливом одних і тих самих стимулів, активне звільнення ПНУП від секреторних гранул кардіоміоцитів опосередковується в основному механічними (дилятація і гіпертрофія передсердь та шлуночків, підвищення кінцево-діастолічного тиску в шлуночку, легенева гіпертензія), нейрогуморальними (ренін, норадреналін, ангіотензин-2 та ін.) факторами та ішемією/гіпоксією. Секреція МНУП реалізується тільки через безпосереднє підвищення транскрипційного потенціалу відповідної мРНК.

Навпаки, СНУП секретується активованими ендотеліоцитами і клітинами капілярів клубків у відповідь на цитокінові активації або під впливом ендотелійзалежних агоністів, таких, як ацетилхолін. Роль НУП D-типу, що секретується клітинами тубулярного відділу нефрона, активно вивчається [99].

Ген, відповідальний за синтез МНУП, локалізується в дистальному відділі короткого плеча першої хромосоми, трохи вище відповідного гена, який кодує продукцію ПНУП [337]. Необхідно відзначити, що в секреторних гранулахкардіоміоцитів передсердь і шлуночків синтезований ПНУП співіснує з попередником МНУП – proМНУП, який складається із 108 амінокислотних залишків. При цьому продукція, акумуляція та вивільнення МНУП не залежить від таких у ПНУП. Надалі proМНУП трансформується у власне МНУП і біологічно неактивний фрагмент NT-proМНУП.

Переважно деградація МНУП здійснюється неприлизином, якій є нейтральною ендопептидазою (рис. 1.3). Поряд із МНУП неприлизин приймає участь у кліренсі інших біологічно активних речовин, а саме брадикініну, ангіотензину-2, лептину, адипонектину, вісфатину, роль яких при прогресуванні ХСН встановлено не в повному обсязі. Крім того, неприлизин запобігає формуванню ХСН-асоційованого амілоіду, основним фібрілярним компонентом якого є МНУП. Неактивні фрагменти метаболізму НУП мають нирковий кліренс та можуть визначаться в підвищених концентраціях в осіб похилого та старечого віку, а також у пацієнтів із зниженою швидкістю клубочкової фільтрації.

Кліренс С-НУП здійснюється за допомогою двох основних механізмів, а саме ендоцитозу з подальшою лізосомальною деградацією, модульованою С-типом рецепторів до НУП, а також за допомогою неспецифічної мембран-асоційованої нейтральної ендопептидази.

NT-фрагмент МНУП має більший період напіввиведення, ніж МНУП. Деградація NT-proМНУП не пов’язана безпосередньо з активацією нейтральної ендопептидази і може здійснюватися іншими, менш вивченими ензиматичними шляхами. В цілому необхідно відзначити, що кліренс неактивних фрагментів НУП здійснюється переважно в печінці, нирках і легеневій тканині.

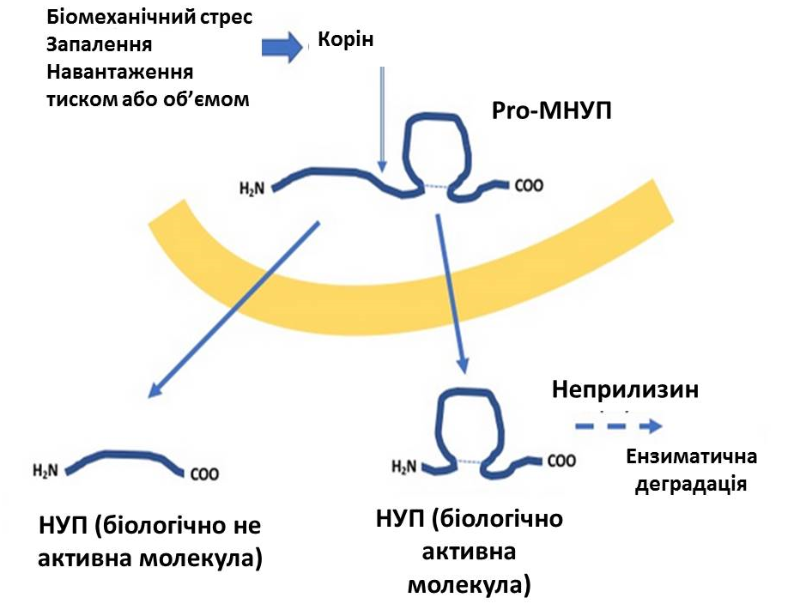


Рис. 1.3. Біологічні шляхи синтезу та деградаціх активного та неактивного фрагменті МНУП.

У здорових людей МНУП визначається в дуже низьких концентраціях у венозній крові. Період напіврозпаду пептиду в плазмі становить всього 20 хвилин. На відміну від ПНУП, плазмова концентрація МНУП не має таких істотних варіацій у здорових осіб [222], хоча описані циркадні варіації секреції МНУП [233].

Біологічні ефекти ПНУП та МНУП забезпечуються зв’язуванням з відповідними НПЗ-рецепторами типу А. Останні широко виражені на поверхні багатьох клітин, у тому числі в клітинах нирок, наднирників, серця, легень, ендотелію та в гладкій мускулатурі судин і ЦНС, а також пов’язані з цГМФ [141]. ПНУП і МНУП відповідальні за підтримання водно-електролітного гомеостазу, сприяючи натрійурезу і діурезу, підвищенню швидкості клубочкової фільтрації, зменшенню об’єму циркуляційної плазми, зниженню симпатоадренальної активності, рівня АТ, проявляючи при цьому прямий інотропний та помірний негативний хронотропний та дромотропний ефекти. Крім того, для НУП описані антимітогенний і вазодилятуючий ефекти, антипроліферативна та імунносупресивна активність, а також здатність інгібувати біологічні ефекти ендотеліну-1 та альдостерону. Фактично система НУП є фізіологічним антагонистом ренін-ангіотензинової, альдостеронової та ендотелінової систем.

Фізіологічні характеристики найбільш важливих представників сімейства натрійуретичних пептидів представлені в табл. 1.3.

*Таблиця 1.3*

**Фізіологічні характеристики найбільш важливих представників**

**сімейства натрійуретичних пептидів**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Фізіологічні характеристики | ПНУП | МНУП |
| Локалізація сайту переважного синтезу | передсердя | передсердя і шлуночки |
| Базальний рівень секреції | помірний | низький |
| Темп транскрипції після індукції | низький | високий |
| Рівень продукції при ХСН | помірний | дуже високий |

Протягом останніх десятиліть було встановлено, що абсолютна концентрація МНУП у крові хворих на ХСН може відображати величину індивідуального кардіоваскулярного ризику (Pagel-Langenickel I., 2-18). В одному з ранніх досліджень Hillingdon Heart Failure Study (1997), проведеного серед жителів західного Лондона, які звернулися до приватно практикуючого лікаря з підозрою на наявність СН, було встановлено, що збільшення плазмового пулу МНУП вище 76,4 пг/мл (22 пмоль/л ) не тільки добре корелювало з величиною кардіоторакального індексу (r = 0,96), але й мало високу (98%) цінність передбачення несприятливого прогнозу [309]. При цьому чутливість і специфічність тесту, реалізованого виключно в амбулаторній практиці, становили 97% і 84% відповідно. Разом з тим, за даними The UK Natriuretic Peptide Diagnosis Study, збільшення плазмового пулу МНУП вище зазначених цифр у хворих, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії з гострим диспное, краще корелює з основними характеристиками легеневої вентиляції, ніж із фракцією викиду ЛШ і плазмовим пулом ПНУП [354]. Позитивна прогнозуюча цінність МНУП в цьому дослідженні склала 89%. За даними авторів [222], які обстежили 250 пацієнтів з гострою декомпенсацією СН, позитивна прогнозуюча цінність елевації МНУП більше 23 пмоль/л (80 пг/мл) коливалася між 92% і 98%.

Найбільше значення для оцінки величини індивідуального кардіоваскулярного ризику має МНУП і його термінальний фрагмент [233]. Мультиваріантний аналіз показав, що при збільшенні плазмового пулу МНУП понад 73 пг/мл (21,2 пмоль/л) на кожні 10 пг/мл (2,9 пмоль/л) ризик кардіоваскулярної смерті підвищується на 3%. У хворих із СН збільшення плазмової концентрації цього пептиду понад 106 пг/мл асоціюється з 80%-ю летальністю протягом найближчих двох років [309]. Негативний вплив МНУП на віддалений прогноз зберігається навіть у пацієнтів з асимптомною СН [257]. Необхідно відзначити, що елевація МНУП в плазмі крові понад 430 пг/мл (124 пмоль/л) може допомогти в ідентифікації пацієнтів із СН з високим ризиком повторної госпіталізації [354]. Більш того, стабільно висока концентрація цього пептиду у крові пацієнтів, які отримують лікування з приводу СН, асоціюється з поганим індивідуальним прогнозом,незважаючи навіть на клінічне поліпшення [99]. Всі ці дані стали підставою для обговорення питання про те, чи може плазмова концентрація МНУП бути розглянута в якості сурогатної точки оцінки ефективності профілактики та лікування ХСН.

У табл. 1.4 підсумовані відомості про чутливість і специфічність елевації плазмової концентрації МНУП (з урахуванням точок поділу) при первинній діагностиці СН у пацієнтів різних категорій.

Спочатку вимірювання циркулюючого рівня НУП було рекомендовано Європейським товариством кардіологів (European Society of Cardiology) і Американською серцевою асоціацією (American Heart Association) в якості додаткового критерію для виключення гострої або хронічної СН, коли діагноз був не очевидний [113]. В подальшому моніторування концентрації НУП, переважно МНУП і NT-proМНУП, виявилося корисним для стратифікації пацієнтів у групу високого ризику виникнення та прогресування асимптомної міокардіальної дисфункції і СН, а також для оцінки ризику первинної/повторної госпіталізації, смерті від всіх причин і смерті у зв’язку з прогресуванням СН [99, 209, 373].

*Таблиця 1.4*

**Чутливість і специфічність елевації плазмової концентрації МНУП**

**при первинній діагностиці СН**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Характеристика  пацієнтів | Плазмова концентрація МНУП в якості точки поділу  (cut-off point) | Чутли-  вість,  % | Спе-цифіч-ність,  % | Літературне  джерело |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Загальна популяція | більше  76,4 пг/мл  (22 пмоль/л) | 93 | 90 | Cowie M.R, Struthers A.D., Wood D.A. et al. (1997) |
| Загальна популяція | 17,9 пг/мл  (5,2 пмоль/л) | 76 | 87 | McDonaghT., RobbS.D., MurdochD.R. et al.(1998) |
|  | | | | |
| *Продовж. табл. 1.4* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Хворі з гостро виниклим диспное | 149 пг/мл  (43 пмоль/л) | 95 | 94 | Fleischer D., Espiner E.A., Yandle T.G. et al. (1997) |
| Хворі з документованою гострою СН | 23 пмоль/л  (80 пг/мл) | 98 | 92 | Dao Q., Krishnaswamy P., Kazanegra R. et al. (2001) |
| Хворі із СН та ФВ менше 35% | 4 пмоль/л | 100 | 58 | Davidson N.C., Naas A.A., Hanson J.K.  et al. (1996) |
| Хворіз маніфестною СН | 88 пг/мл | 75 | 79 | McDonagh T.A. et al. (2004) |
| Хворі з тяжкою діастолічноюдисфункцієюі ФВ менше 58% | 21,2 пмоль/л  (73 пг/мл) | 95 | 85 | Groenning B.A., Nilsson J.C., Sondergaard L. et al. (2001) |
| Хворі із СН і ФВ менше 40% | 41 пмоль/л  (141 пг/мл) | 73 | 77 | Hammerer-Lercher A., Neubauer E., Muller S. et al. (2001) |
| Хворіз діастоліч-ною дисфункцією ЛШ в поєднанні зі збереженоюФВ | 75 пг/мл  (21,8 пмоль/л) | 98 | 86 | Maisel A.S., Koon J., Krishnaswamy P. et al. (2001) |
| Літні хворі з діасто-лічною дисфункці- | 18,7 пмоль/л | 92% | 65% | Smith H., Pickering R.M., Struthers |
| *Продовж. табл. 1.4* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| єю ЛШ в поєднанні зі збереженою ФВ |  |  |  | A.D.  et al. (2000) |
| Хворі засимптомною СН | 40 пг/мл  (11,6 пмоль/л) | 85% | 92% | Niinuma H., Nakamura M., Hiramori K. et al. (1998) |
| Хворі з право-шлуночковою СН | 25 пг/мл  (7,3 пмоль/л) | 71% | 99% | Matsuo K., Nishikimi T., Yutani C. et al. (1998) |

Якщо негативна діагностична цінність НПП для пацієнтів з підозрою на СН найбільш висока при гіперволемічному стані, то позитивна предикторна цінність щодо клінічних результатів і кардіоваскулярної смерті для осіб з документованою СН демонструє найбільшу значущість при еуволемічному стані. Це положення знайшло своє відображення в діючих рекомендаціях ECS (2016)/AHA (2017) [113, 283].

Таким чином, для виключення гострої СН та гострої декомпенсації ХСН найбільш цінними виявляються нормальні або близькі до нормальних концентрації НУП. Навпаки, для прогнозування клінічних результатів циркулюючий пул НПП завжди повинен перевищувати верхній квартиль «сірої зони», а саме > 100 пг/мл і > 250 пг/мл для МНУП і NT-proМНУП відповідно. При цьому висока біологічна варіабельність обох пептидів виключає можливість прогнозування ризику маніфестації різних фенотипів хронічної СН. Проте результати нещодавно завершеного дослідження STOP-HF (The St Vincent's Screening to Prevent Heart Failure) переконливо продемонстрували, що вимір плазмової концентрації МНУП у асимптомних пацієнтів з високим ризиком виникнення міокардіальної дисфункції є ефективним методом прогнозування маніфестації СН незалежно від стану релаксаційної і контрактильної функції міокарда [218].

За даними деяких багатоцентрових рандомізованих досліджень, таких як STOP-HF (St. Vincent’s Screening to Prevent Heart Failure) та PONTIAC (NT-proBNP Selected PreventiOn of cardiac eveNts in a populaTion of dIabetic patients without A history of Cardiac disease), перевищення плазмового вмісту МНУП >100 пг/мл і NT-proМНУП > 300 пг/мл мужуть бути підставою щодо агресивної превенції превенции ХСН в асимптомних осіб із високим ризиком ії виникнення [218]. Більш того, сучасні клінічні рекомендації США та Канади вимагають модіфікації терапії ХСН із рішенням еуволемічного статусу пацієнта, якщо приріст МНУП протягом 4 тижнів перевищував 50 пг/мл. Однак ця рекомендація діє за умов ії економічної цілеспрямованості [217, 218]

У практичних цілях слід мати на увазі, що в силу суттєвих відмінностей в кліренсі НПП їх діагностична цінність у жінок, пацієнтів похилого і старечого віку, осіб з надлишковою масою тіла, ожирінням, зниженням швидкості клубочкової фільтрації обмежена. Дійсно, у пацієнтів з ожирінням і СН вимірюються більш низькі рівні НУП, ніж у пацієнтів без зазначених метаболічних порушень. Навпаки, в осіб похилого і старечого віку навіть при відсутності СН плазмові рівні МНУП і ПНУП часто детектуються в межах «сірої зони», що утруднює інтерпретацію тесту [77, 194]. В цілому, НУП розглядаються як найбільш економічно доступний спосіб біомаркерної ідентифікації індивідуального ризику у широкого кола пацієнтів з документованою СН і високим ризиком її виникнення.

Основними невирішенними питаннями щодо широкого використання НУП у діагностиці та стратифікації хворих на ХСН є невизначенність питання, який саме ризик визначається за допомогою НУП. Дійсно, ризик, який відображає динаміка НУП, може не корелювати з іншими ризиками, які може мати пацієнт на ХСН, особливо із широким представництвом коморбідних станів. Так, у ранніх рандомізованих клінічних дослідженнях, що присвячені оцінці перспектив використання бета-адреноблокаторів при ХСН (COPERNICUS, MERIT-HF, COMET) концентрація МНУП/NT-proМНУП прогредієнтно збільшувалася, а клінічні результати (смерть і госпіталізація) навпаки поліпшувалися. Навпаки, в рандомізованих клінічних дослідженнях, де вивчалася роль різних режимів инотропної підтримуючої терапії при гострій СН і гостро декомпенсированій СН (RUSSLAN), а також у дослідженні ASTRONAUT (із використанням прямого інгібітору реніну аліскірену як препарату, що досліджувався) концентрація МНУП та/або NT-proМНУП суттєво зменшувалася, тоді як клінічні результати (загальна, кардіоваскулярна і раптова смерть і повторна госпіталізація) значно погіршувалися. У рандомізованих клінічних дослідженнях по НУП-контрольованій терапії (GUIDE-IT, PRIMA) СН ПРЕДСКАЗ цінність НУП залежить від тривалості часу між датою виписки і датою дослідження крові. При цьому було встановлено, що серійні вимірювання НУП із 4-х місячним інтервалом пророкують підвищений ризик повторних госпіталізацій, а не ризик смерті, навідь залежний від ХСН. Таким чином, використання НУП як індивідуалізованої стратегії прогнозування не є оптимальним, тоді як діагностичні властивості НУП дійсно є дуже високими і актуальними.

*Галектин-3*

Галектин-3 являє собою розчинний β-галактозид-пов’язаний протеїн, який активно секретується активованими мононуклеарами/фагоцитами внаслідок активації прозапальних цитокінів. Головною біологічною роллю галектину-3 є активація фібробластів для подальшого синтезу колагену [215]. Галектин-3 має здатність до розпізнавання молекул вуглеводів і колагенподібних доменів, що дозволяє взаємодіяти з широким спектром позаклітинних матриксних протеїнів, цукрів, N-ацетиллактозів, а також негліколізованих молекул, таких, як мембран-асоційовані (CD11b/CD18 макрофагів) і позаклітинні рецептори (колаген IV типу). Крім того, галектин-3 переважно пов’язує матриксні глікозильованіпротеїни, включаючи ламінін, фібронектин і тенасцин [177, 248].

Галектин-3 експресується на поверхні мембран макрофагів, еозинофілів, нейтрофілів, мастоцитів, а також ідентифікується у складі тканин легенів, селезінки, шлунково-кишкового тракту, наднирників, сечоводів, яєчників. У фізіологічних умовах вміст останнього в нирках, серці, мозку, підшлунковій залозі та печінці мінімальний [177].

При СН галектин-3, ймовірно, є інтегральним протеїном, що забезпечує взаємодію різних індукторів кардіоваскулярного ремоделювання, зокрема, таких, як трансформуючий фактор росту-β, інтерферон-γ, ангіотензин-2 й альдостерон [79]. Отримано дані про здатність галектину-3 регулювати інтенсивність апоптозу і накопичення позаклітинного матриксу в різних тканинах за рахунок активації фібробластів, міофібробластів і макрофагів, а також брати участь в глікації внутрішньоклітинних протеїнів. Встановлено, що внутрішньоклітинні ефекти галектину-3 опосередковуються крізь тетрапептид N-ацетил-Ser-Asp-Lys-Pro (N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro - ac-SDKP), який деградує при безпосередній участі АПФ. Припускають, що позитивний вплив інгібіторів АПФ щодо реверсії кардіоваскулярного ремоделювання і гіпертрофії міокарда зокрема можуть бути обумовлені зниженням експресії ac-SDKP як вторинної месенджера галектину-3. Більш того, за рахунок супресії накопичення кінцевих продуктів глікації внутрішньоклітинних протеїнів шляхом зниження експресії тетрапептиду ac-SDKP ІАПФ здатні надавати сприятливий вплив щодо «жорсткості» судинної стінки [215].

Попередні доклінічні та клінічні дослідження продемонстрували центральну роль галектину-3 в прогресуванні позаклітинного ремоделювання і накопиченні екстрацелюлярного матриксу, сприяючих фіброзу і порушенню глобальної контрактильної і релаксаційної здатності міокарда, що супроводжується підвищенням аритмогенної активності і дилатацією порожнин серця [79, 83, 92, 329].

Підвищення експресії галектину-3 виявляється при гострій/гостро декомпенсованій і хронічній СН незалежно від її фенотипу та етіології [79]. Разом з тим, надмірний рівень галектину-3 зазвичай детектується у пацієнтів з КВЗ і високим ризиком маніфестації СН [329].

Встановлено, що при гострій і гостро декомпенсованій СН концентрація галектину-3 позитивно корелює з рівнем NT-proМНУП і негативно – зі швидкістю клубочкової фільтрації [193, 329]. Однак взаємозв’язок між галектином-3, віком пацієнтів і циркулюючим пулом міокардіальних тропонінів не виявлений [92].

Хоча експресія галектину-3 зростає у пацієнтів з гострою/гостро декомпенсованою СН, діагностична цінність елевації NT-proМНУП виявилася вищою, ніж у галектину-3 [59]. Навпаки, предикторна цінність короткострокового прогнозу з урахуванням всіх випадків повторної госпіталізації внаслідок прогресування СН, величини загальної і кардіоваскулярної летальності для галектину-3 виявилася вищою, в порівнянні з такою у NT-proМНУП [79].

У даний час галектин-3 є досить чутливим біомаркером високого ризику загальної летальності, кардіоваскулярної летальності і клінічних подій, асоційованих з прогресуванням СН. Разом з тим, в ході рандомізованих клінічних досліджень не було доведено жодних переваг галектину-3 перед NT-proМНУП, sST2, фактором росту/диференціювання-15 і високочутливим С-реактивним протеїном щодо можливості прогнозувати настання кардіоваскулярної смерті і смерті внаслідок СН. З іншого боку, комбінація МНУП і галектину-3 у хворих з хронічною СН більш точно відображає ризик настання смертельного результату, ніж кожен з цих біомаркерів окремо [77]. Встановлено кореляційний взаємозв'язок між рівнем галектину-3 і сироватковими маркерами екстрацелюлярного ремоделювання (амінотермінальний пропептид проколагену типу I і типу III, ММП-2, тканинний інгібітор ММП-1) у пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ. Цікаво, що у пацієнтів з позитивною відповіддю на лікування СН не було виявлено суттєвої динаміки вмісту маркерів міокардіального фіброзу у крові, тоді як концентрація NT-proМНУП достовірно знижувалася.

У цілому, позитивними властивостями галектину-3 є наступні: встановлена асоціація між рівеням галектіну-3 з ризиком загальної та кардіоваскулярної смерті як в загальній популяції, так і у хворих з СН, незалежність предикторної цінності цього біомаркеру та відсутність сильної асоціації з рівнім інших біомаркерів, включаючи НУП, sST2 та високочутливі серцеви тропоніни. Негативними рисами галектину-3 є велика так звана «сіра зона» позитивної предикторної цінності, залежність від віку і ШКФ, відсутність динаміки при тривалому лікуванні ХСН. Найважливо, що галектин-3 суттєво поступається НУП за своєю позитивною діагностичної цінністю, а також за прогностичною цінностю щодо повторних госпіталізацій при СН.

Таким чином, роль біомаркерної стратегії, яка грунтується на вимірюванні галектину-3 і його комбінації з іншими індикаторами кардіоваскулярного ризику виглядає оптимістично, хоча і вимагає подальшого серйозного вивчення.

*Розчинний супресор рецептора туморогенності-2*

Розчинний супресор рецептора онкогенності-2 (sST2) належить до сімейства рецепторів інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), які ідентифіковані у двох ізоформах: мембран-асоційованої (ST2L) і розчинної (sST2). Як мультифункціональний протеїн ST2 взаємодіє зі своїм лігандом ІЛ-33 і через експресію міокардіальної mРНК, що залежить від Th1-цитокінів (фактор некрозу пухлин альфа), сприяє гіпертрофії міокарда, збільшенню позаклітинного фіброзу, дилатації порожнин серця і зниженню контрактильної/релаксаційної якостей міокарда [56] .

sST2 розглядається як біомаркер міокардіального фіброзу і біомеханічного стресу, що має високу предикторнуцінність щодо кардіоваскулярних подій у пацієнтів з гострою та хронічною СН. Дійсно, sST2, циркулюючий рівень якого при гострій і гостро декомпенсованій СН достовірно перевищує такий при асимптомній дисфункції. При цьому досягнення еуволемічного стану і реверсії клінічних ознак серцевої декомпенсації супроводжується суттєвою редукцією концентрації sST2 у крові хворих[389]. Встановлено, що вміст sST2 в плазмі крові пацієнтів з маніфестною ХСН незалежно від її етіології стійко і позитивно корелює з концентраціями МНУП і фактора росту/диференціювання-15 [72]. Важливо, що в порівнянні з іншими біологічними маркерами, включаючи НУП, галектин-3, фактор росту/диференціювання-15, sST2 відрізняється найменшою біологічною варіабельністю [66].

sST2 зберігає своє прогностичне значення щодо загальної смерті, кардіоваскулярної смерті і ризику госпіталізації внаслідок СН незалежно від фенотипу хронічної СН й етіології гострої/гостро декомпенсованої СН [208,248]. Разом з тим, рівень sST2 при виписці пацієнтів з гострою/гостро декомпенсованою СН зі стаціонару після досягнення еуволемічного стану і клінічної стабілізації має вищий предикторний потенціал для повторної госпіталізації, ніж концентрація sST2 в день надходження [28, 252]. Хоча обидва біологічних маркера фіброзу (галектин-3 і sST2) добре пророкують ризик СН-залежних клінічних подій, включаючи повторні госпіталізації і смерть [143, 374], пряме зіставлення sST2 і галектину-3 показує переваги sST2 перед останнім [239]. У той же час, sST2 і галектин-3 демонструють набагато вищий прогностичний потенціал, ніж НПП у пацієнтів з гострою/гостро декомпенсованою і хронічною СН [143, 239, 243].

У цілому, sST2 перевершує прогностичну цінність НУП щодо загальних кардіоваскулярних подій та подій, що безпосередньо повязаних із ХСН. При цьому вміст sST2 знижується при досягненні еуволемічного стану і підвищується при декомпенсації ХСН, що може бути використано при проведенні так званої ціової терапії ХСН. Важливо, що рівень sST2 не залежить від етіології СН і віку хворих та відрізняється найменшою біологічною варіабельністю серед інших традиційних біомаркерів ХСН. Негативними рисами цього біомаркеру є те, що діагностична цінность sST2 нижче, ніж у НПП. При цьому сироватковий рівень sST2 при виписці пацієнтів з еуволемічним станом має вищий предікторним потенціалом для повторної госпіталізації, ніж концентрація sST2 в день надходження при гіперволемії.

*Біомаркери міокардіального пошкодження*

До теперішнього часу серед біомаркерів міокардіального пошкодження (тропоніни I/T, протеїн, що зв'язує вільні жирні кислоти [ВЖК-зв’язуючий протеїн], міоглобін, модифікований ішемією альбумін, легкі ланцюги міозину і глутатіон трансфераза P1) найбільш вивченими предикторами клінічних результатів при СН є міокардіальні тропоніни і ВЖК-зв’язуючий протеїн [43, 261].

*Високочутливі міокардіальні тропоніни*

Клінічне значення підвищення плазмового пулу тропонінів I/T для пацієнтів з гострою/гостро декомпенсованою або хронічною СН без інфаркту міокарда або гострого коронарного синдрому зазвичай розглядалося у фокусі збільшення ризику кардіоваскулярної і загальної смерті, смерті від СН та інших кардіоваскулярних подій [124, 240]. Необхідно взяти до уваги, що сучасні високочутливі аналітичні системи детекції рівня тропонінів дійсно дозволяють ідентифікувати навіть мінімальне збільшення вмісту останніх у плазмі крові, що створює умови для ідентифікації «тропонін-позитивних» пацієнтів без атеротромботичних подій [176]. Сучасні аналітичні системи мають високу чутливість і дозволяють ідентифікувати некрози міокарда масою менше 1 г, що істотно підвищило діагностичну цінність методу [43].

Перші докази елевації cTnI у пацієнтів із важкою СН були представлені в роботах [313]. Дослідники виявили наявність прямої негативної асоціації між рівнем cTnI в плазмі крові і величиною ФВ ЛШ. Разом з тим, необхідно відзначити, що для всіх випадків, які не стосуються некрозу міокарда, елевація плазмового пулу тропонінів була досить скромною, що досягає для cTnI і cTnT значень менше 0,1 мкг/л і 0,9 мкг/л відповідно.

Прогресування СН супроводжується інтенсифікацією процесів кардіоваскулярного ремоделювання, зміною цитоархітектоніки і просторовою конфігурацією порожнин серця, гіпертрофією й апоптозом кардіоміоцитів, експансією позаклітинного генного матриксу, іноді сполученого з субендокардіальною ішемією периваскулярною запальною реакцією [74]. Ці процеси можуть надавати индукуючий вплив як на активну секрецію вільної фракції тропонінів I/T, так і на вивільнення пов'язаних з міофібрилами фракцій після порушення структури мембран кардіоміоцитів [240].

У зв’язку з цим припускалося, що рівень тропонінів повинен корелювати з іншими маркерами біомеханічного стресу міокарда, особливо зі вмістом NT-proМНУП, МНУП і NT-proПНУП [50, 233, 262, 376]. В подальшому ця гіпотеза знайшла своє повне підтвердження в численних клінічних дослідженнях [50, 262]. Однак повною мірою патофізіологічні причини елевації циркулюючої фракції тропонінів I/T при гострій/гостро декмопенсованій і хронічній СН залишаються не цілком зрозумілими.

Прогностичне значення елевації тропонінів у плазмі крові щодо настання смертельного результату при хронічній СН широко дискутується. Так, в ряді досліджень висловлене вище припущення не знайшло свого підтвердження [258], хоча існують і протилежні результати [176]. Необхідно відзначити, що в більшості досліджень, в яких підтвердження високої прогностичної цінності елевації тропонінів щодо негативного результату при хронічній СН не отримано, в якості критеріїв виключення використовувалися такі: порушення ритму, міокардит, стеноз аорти, серцева тампонада, аневризма аорти, що розшаровується, збережена ФВ ЛШ, а також некардіальні причини ХСН [261].

Вивчення поширеності і прогностичної значущості елевації циркулюючої фракції тропонінів у пацієнтів (n = 364) з гострою СН, не пов’язаною з ІМ або ОКС, було проведено в ході проспективного багатоцентрового дослідження FINN-AKVA [176]. Результати показали, що вперші 48 год після надходження в госпіталь серед хворих з гострою СН елевація рівня циркулюючої форми тропоніну I (cTnI) і тропоніну Т (cTnT) вище референтних значень реєструвалася у 51,1% і 29,7% випадків відповідно. При цьому у «тропонін-позитивних» пацієнтів спостерігалося майже дворазове підвищення ризику виникнення смертельного результату протягом 6 місяців спостереження (для cTnI ВР = 2,0, 95% ДІ = 1,2-3,5 ; Р = 0,01 і для cTnT ВР = 2,6, 95% ДІ = 1,5-4,4; Р = 0,0006 відповідно). Для популяції пацієнтів з хронічною СН більшість досліджень демонструє більш тісний взаємозв’язок рівня тропонінів I/T не стільки з показниками виживаності і смертності, скільки з іншими клінічними кінцевими точками, такими, як ризик виникнення гостро декомпенсованої СН, потреба у невідкладній госпіталізації або трансплантації серця [258], а також з показниками кардіогемодинаміки (ФВ ЛШ, систолічний тиск в легеневій артерії) і маркерами нефропатії (цистатин С, ліпокалін, асоційований з желатиназоюнейтрофілів). Крім того, необхідно враховувати і той факт, що у пацієнтів з хронічною або гострою СН при супутній нефропатії, особливо із ШКФ менше 35 мл/хв/м2, рівень циркулюючих тропонінів I/T практично завжди вище референтних значень [124]. Причому в даному випадку елевація тропонінів також розглядається як незалежний, в тому числі і від форми і тяжкості дисфункції міокарда, предиктор несприятливого прогнозу.

Цікаво, що елевації міокардіальних тропонінів є незалежними відносно інших показників біомеханічного стресу і нейрогуморальної активації предикторами кардіоваскулярної смерті при СН [71]. Вважають, що наявність коморбідних станів, здатних надавати самостійний вплив на тверді клінічні кінцеві точки, такі, як цукровий діабет, нейропатія, важка ниркова дисфункція, можуть трохи знижувати прогностичну цінність тропонінів для пацієнтів із хронічною СН, підвищуючи таку для інших маркерів, наприклад цистатину С, галектину-3 або sST2 [60, 79].

Останнім часом деякі дослідники пропонують проводити моніторування плазмового вмісту cTnI і/або cTnТ у пацієнтів з документованою хронічною СН з метою додаткової оцінки ризику виникнення несприятливого прогнозу і ризику повторних госпіталізацій внаслідок декомпенсації СН. Причому пул cTnI/cTnТ розглядається як додатковий компонент у складі мультимаркерної діагностики, яка грунтується, в основному, на вимірі плазмової концентрації МНУП або NT-pro-МНУП. Так, за даними [261], елевація плазмової концентрації cTnT вище нормального рівня (менше 0,01 нг/мл) призводила до 3,4-разового підвищення ризику настання смертельного результату, потреби у трансплантації серця або ургентної госпіталізації (P = 0,019). Ізольоване підвищення концентрації рівня МНУП супроводжувалося істотним погіршенням віддаленого прогнозу (ВР = 5,09; P < 0,001). При детекції елевації вмісту обох маркерів величина відносного ризику зростала у 8,58 разів (P < 0,001). В інтерактивній моделі автори дослідження встановили, що незалежно від віку і гендерної приналежності ризик настання смертельного результату і потреби у трансплантації серця зростав найбільш значно при підвищенні плазмового рівня обох маркерів. Дослідники прийшли до висновку, що моніторування плазмового пулу МНУП і cTnТ надає цінну інформацію про прогноз пацієнтів, дозволяючи модифікувати стратегію профілактики і лікування, а також своєчасно прийняти рішення про переведення хворого на лист очікування для виконання трансплантації серця.

Вважають, що прогнозуюча цінність елевації тропонінів для пацієнтів з гострою СН трохи вище, ніж для хронічної СН. За даними [301], у пацієнтів з гострою СН при «точці поділу» для cTnT більше 0,01 мкг/л ЗР настання смертельного результату становило 7,66 (95% ДІ = 3,06-17,8) проти «тропонін-негативних» пацієнтів. Разом з тим, при використанні комбінації двох біомаркерів. МНУП і cTnT, предикторна цінність останнього істотно не змінювалася (ВР = 6,82; 95% ДІ = 2,99-16,5). При цьому автори відзначили, що специфічність і чутливість елевації cTnT щодо 3- і 12-місячного прогнозу для пацієнтів з гострою СН не відрізнялися. Необхідно враховувати і той факт, що у пацієнтів з хронічною або гострою СН при супутній нефропатії, особливо із ШКФ менше 35 мл/хв/м2, рівень циркулюючих тропонінів практично завжди вище референсних значень [301].

В цілому незалежний предикторнийпотенціал cTnI і cTnT у пацієнтів з гострою і хронічною СН до теперішнього часу не встановлено повністю [43]. З іншого боку, для популяції пацієнтів з хронічною СН більшість досліджень демонструє більш тісний взаємозв'язок рівня тропонінів не стільки з показниками виживаності і смертності, скільки з іншими клінічними кінцевими точками, такими, як ризик декоменсаціі СН, потреба в госпіталізації або трансплантації серця [124, 313, 258], а також показниками кардіогемодинаміки (ФВ ЛШ, систолічний тиск в легеневій артерії) і маркерами нефропатіі (цистатин С) [50]. Крім того, тропонинам властива досить велика «сіра зона» прогностичної значущості, рівень тропононів залежність від ШКФ та демонструє відсутність виразної динаміки при лікуванні ХСН. Однозначно встановлено, що тропонини погано пророкують віддалений ризик смерті при СН, а іх прогностична і діагностична цінність нижче, ніж у НУП.

,П*ротеїн, що зв’язує вільні жирні кислоти*

Основна біологічна роль протеїну, який зв’язує вільні жирні кислоти (ВЖК-зв'язуючий протеїн), полягає в полегшенні зворотного захоплення довгих ланцюгів ВЖК, активації транспорту іонізованого кальцію в кардіоміоцити і регулювання запальної відповіді через участь в синтезі активних молекул [111]. ВЖК-зв’зуючий протеїн переважно експресується в кардіоміоцитах і є досить чутливим і високо- специфічним маркером некрозу і міокардіального пошкодження.

Проведені раніше дослідження показали, що елевація ВЖК-зв’язуючого протеїну у крові пацієнтів з ішемічною СН перевершує за своєю прогностичною цінністю щодо кардіоваскулярних клінічних результатів, включаючи смерть, інші маркери міокардіального пошкодження, а саме міокардіальні тропоніни і міоглобін [199, 290]. Про елевації ВЖК-зв’язуючого протеїну у пацієнтів з неішемічною СН вперше повідомили [313]. Необхідно відзначити, що оригінальна публікація цих дослідників присвячена наявності прямого зв’язку між підвищенням плазмового рівня двох маркерів пошкодження міокарда: ВЖК-зв’язуючого протеїну і cTnT в когорті хворих з тяжкою хронічною СН. Клінічне значення зазначеного феномена полягало у підвищенні ризику настання несприятливого клінічного результату і повторної госпіталізації внаслідок прогресування СН у пацієнтів з детектуємим надмірним пулом маркерів пошкодження міокарда. У подальшому з’явилися повідомлення про підвищення плазмового рівня ВЖК-зв’язуючого протеїну у хворих у постінфарктному періоді, пацієнтів із СН в поєднанні з АГ, гіпертрофією лівого шлуночка, вродженими і набутими вадами серця [312].

Вважають, що ВЖК-зв’язуючий протеїн, який експресується в основному в цитоплазмі, має більше шансів претендувати на роль прогностичного маркера СН, ніж тропоніни, цитоплазмовий пул яких не перевищує 5% від загального вмісту в клітині [77]. Вважають, що порушення просторової цитоархітектоніки кардіоміоцитів, як компонент кардіального ремоделювання, може супроводжуватися підвищенням клітинної проникності, що і призводить до появи в периферичній крові цитозольних маркерів, таких, як ВЖК-зв’язуючий протеїн [312]. Більш важкі структурні порушення можуть асоціюватися з вивільненням компонентів міофіламентів, зокрема тропонінів. В цьому випадку останні підвищують прогностичну значущість позитивного результату верифікації надлишкової концентрації ВЖК-зв’язуючого протеїну як маркера несприятливого прогнозу в цілому [58].

Дійсно, ВЖК-зв’язуючий протеїн може представляти більш цінну предикторну інформацію про ймовірність виживання пацієнтів із СН, госпіталізованих за невідкладними показниками, ніж НПП і галектином-3 [28]. Однак відсутність прямих порівнянь між різними біомаркерами міокардіального пошкодження заважає адекватному аналізу переваг останніх і диктує необхідність у проведенні нових спеціально спланованих клінічних досліджень в цьому напрямку.

*Легкі ланцюги міозину 1 типу*

Легкі ланцюги міозину 1 типу (ЛЛМ-1) є біохімічним маркером міокардіального пошкодження [60]. Разом з тим, невелике підвищення плазмової концентрації останніх було зареєстровано і в когорті пацієнтів з III-IV ФК СН [60]. Причому дослідниками було відмічено існування тісного зв’язку між піковою концентрацією ЛЛМ-1 та ймовірністю настання несприятливого прогнозу. Роль ЛЛМ-1 як прогностичного маркера СН залишилася не до кінця верифікованою. Незважаючи на існування аналітичних систем, рекомендацій щодо впровадження моніторингу ЛЛМ-1 в когорті пацієнтів з тяжкою дисфункцією міокарда в рутинну клінічну практику не існує.

*Альбумін, модифікований ішемією*

Альбумін, модифікований ішемією, є відносно новим маркером ішемічного пошкодження кардіоміоцитів. Прогностична роль останнього активно вивчається у пацієнтів з ІМ, ГКС, загрозливою атеромою, асимптомним атеросклерозом, гострою і хронічною СН, респіраторним дистресом, інфекційними захворюваннями [99].

Існують спостереження, які демонструють факт підвищення плазмової концентрації АМІ у пацієнтів з гострою СН. Автори [99] припустили, що зіставлення вмісту АМІ у плевральному випоті з циркулюючим рівнем останнього може допомогти при проведенні диференціальної діагностики етіологічної природи випоту. Так, у хворих з гострою та хронічною СН мала місце елевація АМІ у плевральній рідині і в плазмі крові. При цьому площа під кривою (AUC), яка свідчить про точність проведених вимірювань щодо детекції хронічної СН, склала 0,927 (95% ДІ = 0,844-1,00, P < 0,001) і 0,792 (95% ДІ = 0,653-0,930, P = 0,006) відповідно. При використанні в якості точки поділу рівня АМІ в плазмі крові ≥1,0 чутливість і специфічність тесту для плевральної рідини / плазми крові склала 90% і 80%, відповідно, а негативна предикторна цінність – 96%. Аналогічних взаємозв’язків у пацієнтів з ТЕЛА або онкологічними захворюваннями легень, які мають плевральнийвипіт, не виявлено. Дослідники прийшли до висновку, що зіставлення вмісту АМІ в плазмі крові і плеральному випоті може бути корисним для ідентифікації хронічної СН як основної причини формування плеврального випоту.

*Сечова кислота*

Сечова кислота є кінцевим продуктом обміну пуринових нуклеотидів в організмі людини [161]. У фізіологічних умовах вміст сечової кислоти у сироватці крові становить 0,27-0,42 ммоль/л у чоловіків і 0,18-0,38 ммоль/л у жінок і залежить від вживання продуктів, які містять пурини, активності ключових ферментів синтезу сечової кислоти та інтенсивності екскреції останньої в проксимальному відділі канальців нирки [173].

Фактично ферментна система, яка контролює утворення сечової кислоти, представлена ксантинредуктазою, яка за певних умов існує у двох основних формах: оксидази і дегідрогенази [195]. Встановлено, що вихідним продуктом синтезу є саме остання, яка в подальшому шляхом протеолізу або окислення сульфгідрильних залишків конвертується у ксантиноксидазу. Ключовим ферментом, який забезпечує утворення сечової кислоти з гіпоксантину, є ксантиноксидаза [211]. Остання являє собою молібденмісткі флавоноїди, які складаються з двох ідентичних субодиниць, молекулярною масою 145 кДа [212].

Саме активність ксантиноксидази визначає інтенсивність продукції сечової кислоти у фізіологічних умовах. При цьому основним індуктором конверсії дегідрогенази в оксидазу є надлишок продуктів реакції, дефіцит НАДФ Н, часто формується внаслідок гіпоксії, ішемії/реперфузії, дефіциту карнітину і т. п. [236].

Традиційно прийнято вважати, що помірна гіперурикемія у пацієнтів із СН може бути асоційована як з порушенням локального окисного метаболізму, пов’язаного з недостатньою деградацією аденінових нуклеотидів, в основному АДФ, при зниженні оксигенації крові і погіршенні перфузії периферичних тканин, так і з формуванням ниркової дисфункції, пов’язаної зі зниженням ШКФ, найчастіше нижче 60 мл/хв/1,73 м2 [236, 315]. З іншого боку, рівень сечової кислоти у крові є атрибутом активності ксантиноксидази, яка має унікальні якості, що об'єднують про- та антиоксидантний потенціал [370].

Так, оксид азоту виступає в ролі ендогенного супресора активності ксантиноксидази, що, у свою чергу, сприяє підвищенню продукції супероксид-радикалу [315]. Надмірний рівень останнього обумовлює збільшення експресії індуцибельної NO-синтетази і, відповідно, оксиду азоту in vivo [195].

При формуванні СН експресія ксантиноксидази збільшується за механізмом up-regulation, ймовірно, за рахунок підвищення деградації оксиду азоту [370]. Вважають, що ксантиноксидаза існує самостійним значенням в патогенезі міокардіальної дисфункції, індукуючи процеси апоптозу кардіоміоцитів, дисфункції ендотелію судин і роз’єднання енергомеханічної пов’язаності скорочувального елемента кардіоміоцитів [315].

Проте, гіперурикемія, яка формується при цьому, здатна інтенсифікувати процеси перекисного окислення ліпідів, білків і нуклеїнових кислот, модулюючи процеси апоптозу, продукцію ФНП-альфа і деградацію клітинних мембран та асоційованих з останніми ферментних систем [35], посилюючи негативний вплив гіперактивності ксантиноксидази. Пероксинітрит, який формується при цьому в надмірній кількості, також здатний супресувати енергомеханічну спряженість контрактильного елементу кардіоміоцитів, проте його ефект опосередкований експресією прозапальних цитокінів [161].

Ймовірно, що зазначені процеси опосередковують потенціюючий вплив гіперурикемії як щодо асимптомного атерогенезу, так і ризику виникнення атеротромботичних подій [173], хоча існують дані, які свідчать про те, що основним джерелом надлишкової експресії ксантиноксидази в інтимі і субінтимі артерій є накопичення глікозаміногліканів внаслідок порушення апо-В-залежного механізму транспорту ліпідів [195].

Який з цих процесів є ініціальним і грає ключову роль в гіперактивації циркулюючої і локальної ксантиноксидази не цілком зрозуміло [211]. У той же час, існують припущення, що сечова кислота може виступати в ролі ендогенного антиоксиданта і скавенджера вільних радикалів, граючи протективну роль в патогенезі кардіоваскулярних захворювань [212].

Таким чином, з теоретичної точки зору гіперурикемія є потенційним прооксидантним фактором, модулюючим дисфункцію ендотелію, що порушує енергомеханічну спряженість контрактильного елемента кардіоміоцита, потенціює несприятливі ефекти інших факторів кардіоваскулярного ризику, таких, як гіперліпідемія, цукровий діабет, інсулінорезистентність, прозапальна активація. З іншого боку, антиоксидантні якості ксантиноксидази і здатність сечової кислоти брати участь в процесі рецепції вільних радикалів в якості редокс-системи визначають значення пари ксантиноксидаза-сечова кислота як внутрішньоклітинного антиоксидантного буфера [161]. Цей гіпотетичний висновок отримав назву «гіперурикемічний парадокс» вже після того, як в ряді завершених випробувань не вдалося з раціональних позицій пояснити подвійність результатів клінічних досліджень, присвячених місцю і ролі гіперурикемії в модуляції кардіоваскулярного ризику [315] і потенційним можливостям інгібіторів ксантиноксидази: алопуринолу й оксипуринолу [370].

Попередні епідеміологічні дослідження показали наявність асоціативного взаємозв’язку між рівнем сечової кислоти у крові представників загальної популяції і ризиком виникнення СН, АГ, ІХС, мозкового ішемічного інсульту [35, 161].

При чому величина кардіоваскулярного ризику підвищується приблизно на 21% кожний 1 мг/дл понад 3,4 мг/дл концентрації сечової кислоти [161]. Необхідно відзначити, що отримані дані не стали несподіванкою, а скоріше відповідали існуючим очікуванням [195]. Наскільки плазмовий рівень сечової кислоти може бути використаний в якості «сурогатного» маркера ризику у пацієнтів з документованою СН ще належить встановити.

Гіперурикемія не є облігатною ознакою для пацієнтів із СН [173] Підвищення рівня сечової кислоти у сироватці крові (більше 6 мг/дл для жінок і понад 8 мг/дл для чоловіків) пацієнтів з гострою і хронічною СН зустрічається досить часто і досягає 60% серед госпіталізованих хворих з декомпенсованою СН [127]. Разом з тим, частота розповсюдженості цього феномена в когорті хворих із СН, які потребують трансплантації серця, істотно нижча (близько 21%) [284]. За даними дослідження Multiple Risk Factor Interventional Trial, середній вміст сечової кислоти у плазмі крові пацієнтів з документованою СН становить 6,88 мг/дл [195].

Необхідно відзначити, що частіше за все підвищення рівня сечової кислоти в популяції хворих із СН зустрічається при ряді супутніх коморбідних станів, таких, як протеїнурія, зменшення ШКФ, гіпертрофія ЛШ, ізольована гіпертригліцеридемія, а також при тривалому прийомі бета-блокаторів [212]. В останньому випадку не ясно, є цей феномен результатом фармакологічної блокади бета-рецепторівчи статистичною похибкою вибірки (statistical bias), що виникає внаслідок призначення більш активного лікування більш важким хворим.

У будь-якому випадку гіперурикемія асоціюється з високим ризиком виникнення як вперше виявленої хронічної СН (ВР = 1,67; 95% ДІ = 1,21-2,32), так і декомпенсації останньої (ВР = 0,21; 95% ДІ = 0,08-0,55). Раніше припускалося, що описаний феномен може мати етнічні причини. Однак згодом, коли аналогічні дані були отримані в японській популяції в дослідженні JCARE-CARD, від подібної ідеї відмовилися [35]. Разом з тим, припущення про ятрогенний вплив на ймовірність появи гіперурикемії в популяції пацієнтів з документованою хронічною маніфестною СН мало знайти своє підтвердження, оскільки тривалий прийом деяких діуретиків теоретично міг сприяти підвищенню рівня сечової кислоти в крові. Однак надалі виявилося, що рутинне застосування петльових та тіазидних діуретиків сприяє підвищенню ризику маніфестації гіперурикемії в когорті пацієнтів без СН (ВР = 3,32; 95% ДІ = 3,06-3,61), тоді як використання останніх у хворих з документованою СН не приводить до подібного феномену (ВР = 0,39 95% ДІ = 0,35-0,44) [315].

З іншого боку, для гіперурикемії, документованій в когорті паціентів з маніфестною СН, доведено існування позитивної асоціації з концентрацією МНУП, С-РП і тиском заклинювання в легеневій артерії, а також ФК СН та вираженістю депресії [211]. Все це створювало враження, що гіперурикемія є атрибутом тяжкості дисфункції міокарда і може асоціюватися з імовірністю виживання.

Дійсно, подальші дослідження підтвердили правомірність цієї концепції. Так, у пацієнтів із СН гіперурикемія тісно асоціюється з величиною загальної летальності і потреби в госпіталізації внаслідок прогресування СН (ВР = 1,44; 95% ДІ = 1,12-1,85, P = 0,005 і ВР = 1,27; 95 % ДІ = 1,02-1,58, P = 0,031 відповідно) [315]. При цьому подібна асоціація реєструється у пацієнтів із СН незалежно від ФК СН і величини ФВ ЛШ, а також без зв’язку з різними супутніми коморбідними станами. В ході проведення дослідження Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation study гіперурикемія у пацієнтів з тяжкою хронічною СН тісно асоціювалася з показником загальної летальності (ВР = 1,35, 95% ДІ = 1,07-1,72, P = 0,01) [35].

Всі ці відомості ініціювали перевірку припущення про сприятливий вплив інгібіторів ксантиноксидази, які облігатно знижують рівень циркулюючої сечової кислоти в крові, щодо виживання і величини кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із СН [315]. Тим більше, що раніше в ряді клінічних досліджень, які не мали високої статистичної потужності, сприятливий терапевтичний профіль цих лікарських засобів у пацієнтів з різними кардіоваскулярними захворюваннями був уже встановлений, хоча органопротекторний ефект вдавалося довести далеко не завжди.

Кілька спеціально спланованих рандомізованих клінічних досліджень продемонстрували перспективність застосування інгібіторів ксантиноксидази з метою редукції рівня сечової кислоти в крові хворих із СН при прийнятному рівні безпеки. При цьому використання алопуринолу дозволяло істотно поліпшити віддалений прогноз за рахунок редукції частоти виникнення атеротромботичних подій, випадків прогресування СН, які спричинили невідкладну госпіталізацію і/або смерть [212].

Однак однозначність інтерпретації отриманих даних виявилася не абсолютною. У більшості цих досліджень брали участь пацієнти з гіперурикемією і різними супутніми коморбідними станами, в тому числі і метаболічним синдромом. Останній міг самостійно впливати на віддалений прогноз. Оскільки гіперурикемія представлялася як незалежний фактор кардіоваскулярного ризику, то залежність клінічної ефективності алопуринолу від наявності вихідної гіперінсулінемії виглядала як несподіванка. Дійсно, в ході проведення дослідження Cardiovascular Health Study вдалося встановити, що негативний вплив гіперурикемії на клінічні наслідки в когорті хворих із СН реєструється при відсутності гіперінсулінемії, тоді як при наявності останньої подібної залежності не встановлено [370]. Автори вважають, що виявлений ними феномен свідчить про те, що ініціальною причиною негативного впливу гіперурикемії на клінічні наслідки є саме порушення ниркової екскреції останньої, тоді як підвищення синтезу ксантиноксидази, що спостерігається при гіперінсулінемії, виключає таку можливість. Це, зокрема, означає, що гіперурикемія в більшій мірі є маркером ниркової дисфункції та, ймовірно, може бути позбавлена незалежного впливу на віддалений прогноз.

Однак подібний висновок суперечить даним, отриманим в ході інших клінічних досліджень, присвячених цьому питанню [185, 401]

Цікаво, що деяків автори [195] також прийшли до висновків, що не збігаються з думкою [370], виявивши, що підвищення рівня сечової кислоти в крові більше 6,3 мг/дл призводить до більш ніж 6-разового збільшення ризику виникнення СН і смерті внаслідок прогресування останньої в порівнянні з тими пацієнтами, у яких вміст сечової кислоти був нижче 3,4 мг/дл. При цьому подібна асоціація зберігалася і в пацієнтів з метаболічним синдромом, для яких гіперінсулінемія є облігатною дефінізуючою ознакою.

Необхідно відзначити, що гіперурикемія зберігає свій вплив відносно ризику настання несприятливих клінічних результатів у пацієнтів із СН похилого і старечого віку незалежно від використання інгібіторів ксантиоксидази [315].

Таким чином, ставлення до гіперурикемії як маркера ризику виникнення і прогресування СН далеко не однозначне, що і привело до появи гіпотези про так званий «гіперурикемічний» парадокс [35]. Цей факт характеризує в більшій мірі відсутність узгодженої думки про необхідність використання гіперурикемії як вторинної, «сурогатної» кінцевої точки при лікуванні хворих із СН і про характер самостійного впливу елевації рівня сечової кислоти в крові пацієнтів з гострою і клінічно маніфестною хронічною СН на віддалений прогноз, ніж реальний дефіцит знань з цього питання. Проте більшість дослідників не схильні довіряти миттєвим спекуляціям і продовжують вважати, що в загальній популяції, як для чоловіків, так і для жінок, підвищення рівня сечової кислоти в крові є фактором ( а НЕ маркером) ризику збільшення загальної та кардіоваскулярної смерті, а також предиктором маніфестації СН [35].

1.5 Діагностичне та прогностичне значення дисфункції ендотеліальних прогеніторних клітин при ХСН різного походження

Встановлено, що циркулюючі ЕПК з імунними фенотипами CD34+/CD45- і CD14+/Tie-2/VEGFR2 найбільш активно мобілізуються при ендотеліальному пошкодженні, а їх концентрація в периферичній крові тісно асоціюється не тільки з тяжкістю атеросклеротичного ураження і дисфункцією ендотелію артерій, але і з ймовірністю настання несприятливих клінічно значущих атеротромботичних подій [94, 349, 356]. Крім того, виявлено зв’язок між ступенем дисфункції ендотелію коронарних артерій, з одного боку, і зниженням кількості циркулюючих CD34+CD45+VEGFR2- і CD34+CD45+CD133+VEGFR2-клітин, з іншого [88].

У загальній популяції рівень циркулюючих CD34+/CD45 ЕПК позитивно корелює з ожирінням і кількістю інших традиційних факторів кардіоваскулярного ризику, а також гіпертрофією лівого шлуночка [134, 347]. У когорті хворих з цукровим діабетом 2 типу виявлено прямий зв’язок між кількістю циркулюючих ЕПК й інтенсивністю оксидативного стресу[108, 259]. При цьому аналогічна залежність була виявлена у родичів пробандів першого ступеня споріднення без документованого цукрового діабету [108]. Крім того, в ряді досліджень була виявлена залежність між позитивним впливом деяких лікарських засобів, таких, як статини, щодо реверсії дисфункції ендотелію і підвищенням пулу мобілізованих циркулюючих ЕПК [232, 352]. Разом з тим, діагностичне та прогностичне значення циркулюючого рівня різних субпопуляцій ЕПК не в повній мірі встановлено, що диктує необхідність продовження досліджень у цьому напрямку.

Як очікується, впровадження в клінічну практику мультимаркерних прогностичних моделей може істотно підвищити предикторну цінність і відношення правдоподібності позитивного результату тесту для останніх [238]. Результати раніше проведених досліджень свідчать про можливість використання різних біологічних маркерів з метою удосконалення клінічно-орієнтованих систем оцінки ризику настання несприятливих наслідків [485, 418]. Діючі клінічні угоди і систематичні огляди містять відомості про наявність стійкої асоціації між показником загальної та кардіоваскулярної смерті, з одного боку, і концентраціями натрійуретичного пептиду, С-реактивного протеїну, галектину-3, з іншого [33, 114]. Незважаючи на досить велику кількість тестованих біомаркерів, що відображають різні сторони патогенезу серцевої недостатності, пошук оптимального прогностичного індикатора триває [462]. Ймовірно, саме мультимаркерна модель стане в кінцевому підсумку тим інструментом, який дозволить звести до мінімуму посттестову помилку без втрати високої чутливості і при прийнятній вартості. Спроби створення подібних мультимаркерних предикторних систем робилися неодноразово, однак лише кілька з них грунтувалися на моделях, в які були інкорпоровані рівні циркулюючих ЕПК. Проведені раніше дослідження демонструють успішність такого підходу, хоча і при обмеженій статистичній потужності [267, 289].

1.6 Основні тенденції сучасної біомаркер-контрольованої фармакотерапії хронічної серцевої недостатності

З огляду на обмеження кожного з традиційних біологічних маркерів при прогнозуванні маніфестації та прогресуванні гострої/хронічної СН, робляться спроби створення мультимаркерних моделей, які грунтуються, зокрема, на додатковому використанні нових молекулярних індикаторів, що відображають різні патогенетичні етапи еволюції СН [24, 31, 70, 141, 239, 265].

У сучасних мультимаркерних стратегіях часто використовують різні НПП, галектин-3 і sST2, оскільки припускають, що комбінація біомаркерів буде мати більшу прогностичну цінність, чутливість і специфічність щодо твердих клінічних кінцевих точок, таких, як смерть і госпіталізація [75, 286, 345]. Цей підхід в найбільшій мірі реалізується при стратифікації пацієнтів із хронічною СН, тоді як для прогнозування результатів гострої і гостро декомпенсованої СН НПП досі розглядаються як основа предикторної стратегії [64, 67, 76]. Сучасні рекомендації з використання мультимаркерної діагностики та прогнозування клінічних результатів, модифікації лікування і стратифікації ризику у пацієнтів з гострою та хронічною СН Американської серцевої асоціації/Американських кардіологічних коледжів (2017) грунтуються на серійному вимірі НПП і/або оцінці пікової концентрації міокардіальних високочутливих тропонінів, галектину-3 і sST2 (рис. 1.4).

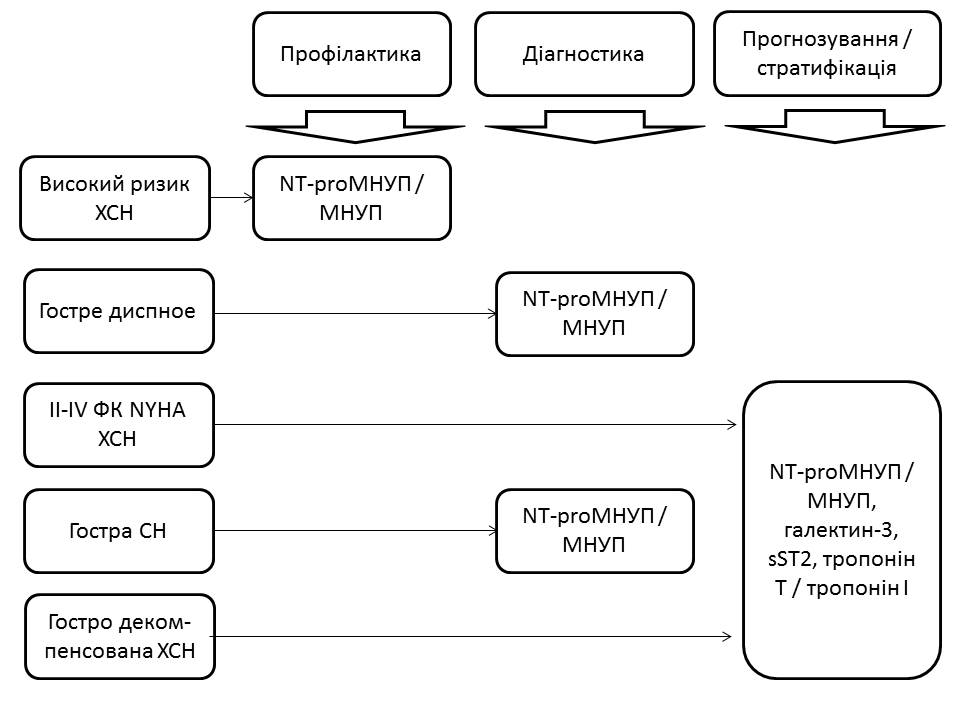


Рис. 1.4. Сучасні рекомендації щодо використання мультимаркерної діагностики та прогнозування клінічних результатів, модифікації лікування і стратифікації ризику у пацієнтів з гострою та хронічною СН Американської серцевої асоціації/Американських кардіологічних коледжів (2017)

Нова редакція клінічних рекомендацій передбачає рутинне вимірювання НУП для поліпшення діагностики гострої/гостро декомпенсованої і хронічної СН, підвищення точності прогнозу щодо ризику виникнення і прогресування хронічної СН незалежно від ФВ ЛШ та етіології. Додатковий вимір міокардіальних тропонінів, галектину-3 і sST2 може допомогти при ідентифікації пацієнтів високого ризику прогресування хронічної СН, ризику виникнення гостро декомпенсованої СН, особливо при наявності коморбідних станів.

Проте прямих порівнянь різних мультимаркерних прогностичних систем до теперішнього часу не так багато, а статистична потужність подібних досліджень невисока. Крім того, не реалізована потенційна можливість мультимаркерних стратегій прогнозувати ризик маніфестації СН зі зниженою або збереженою ФВ ЛШ, особливо, коли цей ризик важко оцінити інакше (наприклад, пацієнти з термінальною нирковою дисфункцією, що отримуютьзамісну терапію діалізом, хворі з діабетичною нефропатією, пацієнти після поліхіміотерапії/радіотерапії з приводу онкологічних захворювань, особи із системними васкулітами і т. п.) [68].

Так, встановлено, що динаміка вмісту NT-proМНУП, як у бік підвищення, так і зниження, може індивідуалізувати оцінку клінічного стану пацієнта з ХСН, бути надійним індикатором ризику настання несприятливих клінічних подій, а також розглядатися як аргумент на користь зміни стратегії лікування [204]. Остання обставина стосувалася переважно підвищення швидкості титрації ІАПФ і бета-блокаторів, додаткового застосування діуретиків або збільшення добових доз цих лікарських засобів, а також, ймовірно, більш раннього призначення антагоністів мінералкортикоїдних рецепторів.

В цілому МНУП-контрольована терапія ХСН виходить із припущення, що зміна вмісту натрійуретичного пептиду буде в більшості випадків передувати клінічним подіям [268]. Якщо врахувати, що будь-який пацієнт з ХСН є «потенційним кандидатом» для майбутньої ургентної госпіталізації внаслідок прогресування дисфункції міокарда і при цьому його клінічний статус буде прогресивно погіршуватися з кожним новим епізодом декомпенсації, то динаміка МНУП або NT-proМНУП, оцінена з якимось інтервалом після останньої виписки зі стаціонару, може стати індикатором якості та адекватності проведеного лікування [287].

Таким чином, виходячи з динаміки МНУП або NT-proМНУП, можна припустити з деякою часткою ймовірності, що корекція «оптимальної» фармакотерапії, здійснена у клінічно стабільного хворого дозволить домогтися кращих успіхів у підвищенні виживаності і запобіганні несприятливих клінічних результатів [187, 345]. Зокрема, наростання рівня МНУП може бути підставою для «дотитрації» хворого бета-адреноблокатором або підвищення дози діуретика, або використання інших комбінацій лікарських засобів, відповідно до клінічної ситуації [184]. Однак в цілому не існує узгодженої позиції щодо вибору цільового рівня МНУП або NT-proМНУП, так само, як і не створено уніфікованих підходів до зіставлення двох стратегій лікування пацієнтів з ХСН [354].

Необхідно взяти до уваги той факт, що в жодному дослідженніне було отримано доказів однозначного впливу МНУП-контрольованої терапії ХСН на всі бажані клінічні точки, а саме: загальну і кардіоваскулярну летальність в поєднанні з підвищенням виживаності і зниженням потреби у повторних госпіталізаціях (табл. 1.5).

Проте в США МНУП-контрольована терапія поширена на всіх пацієнтів з ХСН незалежно від їх віку, гендерної приналежності, етіології захворювання і стану тотальної контрактильної здатності міокарда. Навпаки, в країнах Європи аналіз циркулюючого рівня МНУП далеко не такий популярний. Так, за даними регістра IMPROVE HF, який включав різні когорти пацієнтів з ХСН (n = 15 381) у віці старше 18 років і ФВ ЛШ менше 35% з або без інфаркту міокарда в анамнезі, циркулюючий рівень МНУП було визначено лише у 4213 (27,4%) пацієнтів. Аналіз рівня МНУП в терцілях довів, що МНУП-контрольована терапія не асоціювалася з поліпшенням ефективності лікування пацієнтів з ХСН і не супроводжувалася зниженням частоти настання несприятливих клінічних результатів [40].

*Таблиця 1.5*

**Зіставлення ефективності МНУП-контрольованої і традиційної терапії ХСН щодо твердих кінцевих точок**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Назва РКВ | Загальна смерть | Загальна кількість кардіоваскуляр-них подій | ХСН-залежна госпіталізація | Вижи-ваність |
| UPSTEP | = | ? | = | ? |
| STARS-BNP | = | – | + | = |
| PROTECT | ? | + | – | ? |
| PRIMA | = | ? | = | ? |
| STARBRITE | ? | ? | ? | = |
| BATTLESCARRED | + | ? | = | + |
| TIME-CHF | = | ? | ? | = |

Примітка. «=» – еквівалентний вплив; «+» – МНУП-контрольована терапія краще, ніж традиційне лікування; «?»– вплив невідомий чи не вивчався

Тим не менш, основною причиною, яка викликала необхідність використань МНУП-контрольованої терапії ХСН, є її висока економічна доцільність, що дозволяє істотно знизити витрати системи охорони здоров’я на лікування гостро декомпенсованої ХСН і незапланованої госпіталізації за невідкладними показниками, хоча і перспективи підвищення виживаності пацієнтів середнього віку зі стабільною ХСН також необхідно прийняти до уваги.

Незважаючи на відносний успіх біомаркер-контрольованої терапії ХСН, можливості індивідуалізованого лікування далеко не вичерпані. Триває пошук найбільш оптимальних біологічних маркерів і їх комбінацій, що дозволяють підвищити ефективність подібного підходу. Однак не всі біомаркери, які раніше зарекомендували себе як надійні індикатори ризику настання несприятливих клінічних подій у пацієнтів з ХСН, є кандидатами для інкорпорування в стратегію біомаркер-контрольованої терапії. Так, галектин-3 тепер розглядається як фенотипічний індикатор ризику, що проявляє найбільш високий прогностичний потенціал у представників загальної популяції і хворих з ХСН [249]. Проте серійні вимірювання галектину-3 не підвищують чутливість МНУП щодо оцінки ризику повторних госпіталізацій і смертельного результату у хворих з ХСН [314]. Тривають дослідження, спрямовані на оцінку можливості використання серійних вимірювань ST-2-протеїну, фактора росту фібробластів і копептину [185]. Разом з тим, вже виявилися серйозні обмеження, що ускладнюють інтерпретацію даних, отриманих при вимірюванні циркулюючого рівня цих біомаркерів. Так, динамічний приріст концентрації копептину проявив прогностичну цінність для пацієнтів з гострою, а не з хронічною серцевою недостатністю, тоді як фактор росту фібробластів тестувався в основному для осіб зі стабільною ІХС і високим ризиком виникнення ХСН [351, 369]. Вміст ST-2-протеїну добре асоціюється з ризиком виникнення ХСН, їїважкістю і потребою в призначенні максимально стерпних доз бета-блокаторів [115]. Однак повторні вимірювання циркулюючого рівня ST-2-протеїну не здатні вплинути на чутливість процедури стратифікації пацієнтів з групи осіб з більш високим кардіоваскулярним ризиком [144]. Крім того, більшість із зазначених вище біомаркерів мають ренальний кліренс, що істотно ускладнює інтерпретацію даних, отриманих при перспективних спостереженнях у пацієнтів з ХСН в поєднанні з нирковою дисфункцією або тих, які отримують активну діуретичну терапію [91].

Інше актуальне питання стосується оптимальної медикаментозної терапії ХСН, що розвинулася внаслідок ІХС. Результати ранніх рандомізованих досліджень, що порівнюють медикаментозну терапію з іншими втручаннями (наприклад, АКШ для лікування стабільної стенокардії), не можуть бути автоматично екстрапольовані на лікування пацієнтів з ІХС та ХСН, оскільки ці пацієнти складають особливу популяцію, яка в значній мірі виключалася з ранніх досліджень, присвячених саме процедурам реваскуляризації при стабільній ІХС [363]. Єдиним рандомізованим дослідженням, спеціально адресованим пацієнтам з ХСН, якарозвинулася внаслідок ІХС, є STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), а також з його 10-річним розширеним продовженням (STICHES), результати якого опубліковані нещодавно [364]. Через аналогічні причини рандомізовані дослідження, які порівнюють різні методи реваскуляризації у пацієнтів із стабільною ІХС, не в змозі оцінити клінічні виходи пацієнтів із супутньою ХСН. Дійсно, лише ≈ 2% пацієнтів, включених у дослідження SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery), мали ФВ ЛЖ < 30% [310]. Більш того, Національний інститут серця, легень і крові (National Heart, Lung, and Blood Institute – NHLBI, США) виступив спонсором дослідження FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients With Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease), в результаті якого було встановлено, що близькі клінічні результати виникли у пацієнтів з ФВ ЛШ < 40% при використанні як ЧКВ з імплантацією елютинг-стента, так і АКШ [140]. Однак лише у 32 пацієнток (2,5%) в цьому дослідженні зареєстровані заплановані тверді кінцеві точки. Діючі рекомендації американських та європейських кардіологічних товариств несумісні у визначенні класу рекомендацій та рівня доказів щодо медикаментозного лікування та хірургічного втручання у хворих на ІХС із ХСН, особливо зізниженою ФВ ЛШ [213]. Невідповідність між міжнародними рекомендаціями, що відбуваються внаслідок відсутності доказів, отриманих від адекватних рандомізованих досліджень, кидає виклик лікарям при виборі оптимальної стратегії лікування. Все це свідчить про суттєві лімітації щодо визначення оптимальної стратегії лікування хворих на ішемічну ХСН і створює умови для розгляду питань у напрямку індивідуалізованої терапії ХСН, яка збудована на персоніфікованій стратегіії визначення перебігу та комбінованій терапії, в якій медикаментозне втручання під контролем біомаркерів залишається перспективним.

На рис. 1.5 представлені дані щодо розбіжностей між стратегіями діагностики та лікування у хворих із різними фенотипами ХСН.

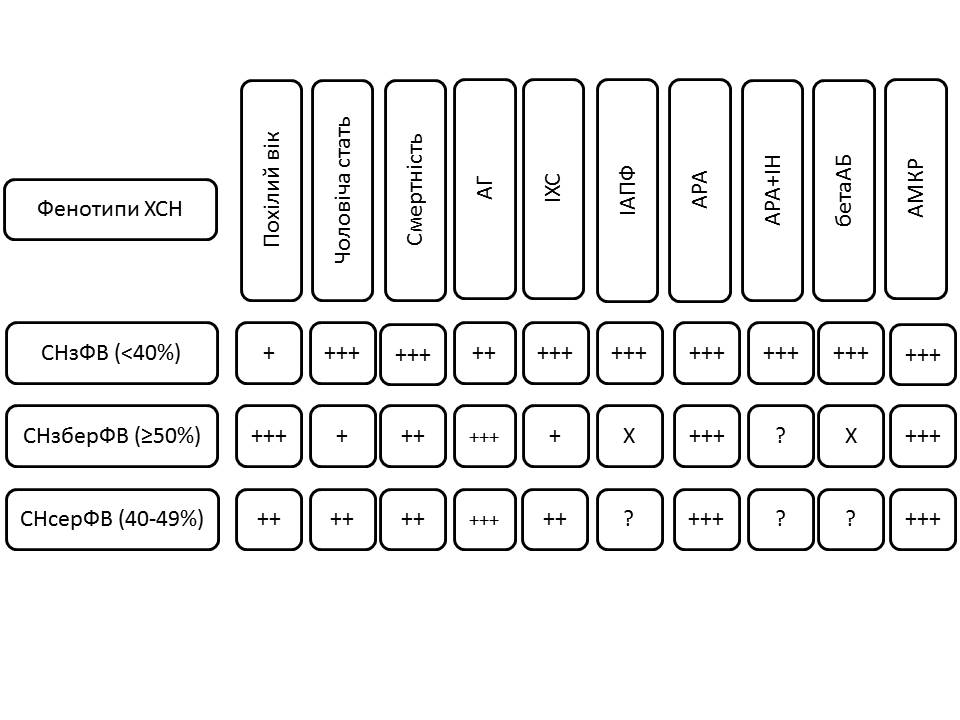


Рис. 1.5. Розбіжності, що існують між стратегіями діагностики та лікування у хворих із різними фенотипами ХСН (СНзФВ – хронічна серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, СНзберФВ – хронічна серцева недостатність із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, СНзберФВ – хронічна серцева недостатність із середньою фракцією викиду лівого шлуночка, АГ – артеріальна гіпертензія, ІХС – ішемічна хвороба серця, ІАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, АРА – антагоністи рецепторів ангіотензину-ІІ, ІН – ангібітори неприлізину, АМКР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів)

Як висновок, необхідно відзначити, що мультимаркерна стратегія стратифікації, діагностики та лікування СН знайшла своє відображення в сучасних клінічних рекомендаціях медичних товариств високого рівня репутації. Незважаючи на очевидні переваги використання біомаркерів при прогнозуванні еволюції СН, не в повній мірі визначено підходи до серійних вимірів молекулярних індикаторів у пацієнтів з гострою/гостро декомпенсованою ХСН і хронічною СН зі зниженою або збереженою ФВ ЛШ, у пацієнтів різного віку, етнічної приналежності і з коморбідними станами [45, 69, 76]. Всі ці факти потребують продовження наукових досліджень в цьому напрямку.

РОЗДІЛ 2

клінічна характеристика обстежених осіб

та методи дослідження

2.1 Дизайн дослідження

Досягнення основної мети роботи – удосконалення прогнозування і лікування ХСН, здійснювалось шляхом визначення оптимальної комбінації біомаркерів, на підставі яких у подальшому поряд із клінічними даними було створено нову прогностичну модель прогресування ХСН.

Розмір сукупності проводився за допомогою on-line калькулятора http://www.nss.gov.au/nss/home.nsf/pages/Sample+size+calculator (National Statistics Service, Australian Bureau of Statistics, Мельбурн, Австралія) із урахуванням величини альфа-похибки 0,05 та 5% маргінальної похибки при допущенні, що не менше 50% хворих отримають кардіоваскулярну подію протягом трирічного періоду спостереження

За розрахунком розмір вибірки хворих на ХСН дорівнює 330 осіб із довіреним інтервалом 95%, альфа-похибкою ± 5%, бета-похибкою ± 2%. Для генеральної сукупності за умов теоретичної частоти наявності метаболічних факторів ризику 65% (із похибкою ± 5%) у вибірці хворих об’єм генеральної сукупності для збереження репрезентативності має складати 378 осіб, з яких 48 осіб із загальної кількості тих, які відібрані для дослідження, мають бути здорові волонтери. З урахуванням частоти випадіння при проведенні дослідження серед хворих (2-3% щорічно) об’єм генеральної вибірки має бути скоректований до 438 осіб (388 осіб із хронічною серцевою недостатністю та 50 здорових осіб).

Дизайн дослідження: відкрите, когортне, контрольоване проспективне трирічне випробування в паралельних групах із ретроспективним post-hoc аналізом 388 хворих із ХСН ішемічного ґенезу за наявності більш ніж одного додаткового метаболічного фактора кардіоваскулярного ризику і 50 практично здорових осіб того ж віку і статі.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

– наявність ХСН;

– вік більше 18 років;

– синусовий ритм серця;

– добровільна письмова згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення з групи спостереження: рефрактерна до лікування СН, важке соматичне та онкологічне захворювання, необхідність проведення хірургічного лікування захворювання серця, у тому числі імплантація шлуночкового водія ритму й аортокоронарне шунтування, блокади високих ступенів, міграція водія ритму, постійна форма фібриляції передсердь, високий ризик раптової смерті (градація 3 за класифікацією Bigger), хронічна ниркова недостатність із зниженням ШКФ менше ніж 35 мл/хв/ 1,73 м2, судинна деменція або інші мнестичні розлади, нездатність зрозуміти зміст інформованої згоди, неконтрольована артеріальна гіпертензія, відмова від участі в дослідженні з будь-яких причин, у тому числі економічних.

Діагноз ХСН було верифіковано згідно з критеріями, які запропоновані діючими клінічними рекомендаціями [283].

Всі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні. Дослідники суворо дотримувалися всіх вимог, що пред’являються до клінічних випробувань відповідно до Гельсінської декларації прав людини (1964), Конференції по гармонізації належної клінічної практики (GCP-ICH), Конвенції Ради Європи про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини, Конвенції про права людини та біомедицину, включаючи Додатковий протокол до Конвенції про біомедичні дослідження та законодавства України.

Виконання дослідження проводилось у три етапи. Графічне представлення дизайну дослідження зроблене на рис. 2.1.

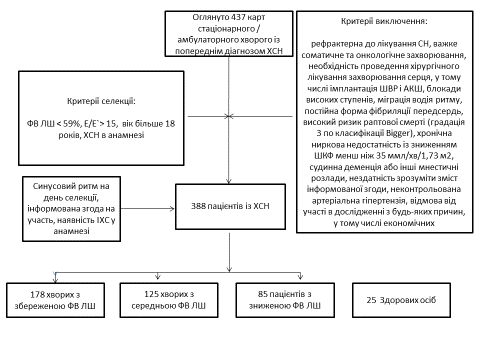


Рис. 2.1. Схема дизайну дослідження

На першому етапі здійснювався пошук асоціацій між клінічним перебігом ХСН, з одного боку, та тяжкістю і фенотипом ХСН, параметрами серцевої гемодинаміки, особливостями кардіоваскулярного ремоделювання, оцінюваними за даними ехокардіографії і рівнями біомаркерів, що відображають різні патогенетичні механізми формування і прогресування ХСН.

Другий етап передбачав проспективно-ретроспективний аналіз перебігу та ефективності лікування хворих на ХСН за допомогою відібраних біомаркерів. На цьому етапі було вивчено частоту виникнення фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій, включаючи повторні госпіталізації, а також частоту настання смертельного результату від будь-яких причин в когорті 388 пацієнтів із ХСН протягом 3 років спостереження.

На третьому етапі було оцінено дозо-залежну ефективність використання антагоніста ангіотензин-ІІ рецепторів валсартану у хворих на ХСН (n = 90) з урахуванням впливу на кардіогемодинамічні показники, толерантність до фізичних навантажень, рівень циркулюючих біомаркерів, зокрема кількість циркулюючих ЕПК із проангіогенним фенотипом.

2.2. Характеристика контингентів обстежених

У табл. 2.1 надані основні відомості про пацієнтів, які взяли участь у дослідженні. Як видно з представлених даних, популяція пацієнтів із ХСН представлена переважно чоловіками (53,3%) середнього віку з II ФК (37,9%) і III ФК (21,4%) ХСН із середньою ФВ ЛШ 42,80±3,76%.

*Таблиця 2.1*

**Клінічні показники пацієнтів, відібраних для участі у дослідженні**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Всі хворі з ХСН (n = 388) |
| 1 | 2 |
| Вік, роки | 58,34 ± 9,60 |
| Чоловіки, n (%) | 207 (53,3) |
| I ФК ХСН, n (%) | 77 (19,8) |
| II ФК ХСН, n (%) | 147 (37,9) |
| III ФК ХСН, n (%) | 83 (21,4) |
| IV ФК ХСН, n (%) | 81 (20,9) |
| АГ, n (%) | 214 (55,5) |
| Дисліпідемія, n (%) | 256 (66,0) |
| Цукровий діабет 2 типу, n (%) | 146 (37,6) |
| Ожиріння, n (%) | 172 (44,3) |
| Передчасна ІХС в анамнезі, n (%) | 42 (10,8) |
| Паління, n (%) | 76 (19,6) |
| ІМТ, кг/м2 | 24,1 (95% ДІ = 21,6-28,7) |
| АТ сист., мм рт. ст. | 130,90 ± 8,41 |
| АТ діаст., мм рт. ст. | 77,90 ± 5,12 |
| *Продовж. табл. 2.1* | |
| 1 | 2 |
| ЧСС, за 1 хв. | 70,52 ± 3,34 |
| ФВ ЛШ, % | 42,80 ± 3,76 |
| ШКФ, 1,73 мл/ хв/ м2 | 82,3 (95% ДІ = 68,7-102,6) |

Розподіл пацієнтів, що увійшли до дослідження, за ФК СН представлено на рис. 2.2.

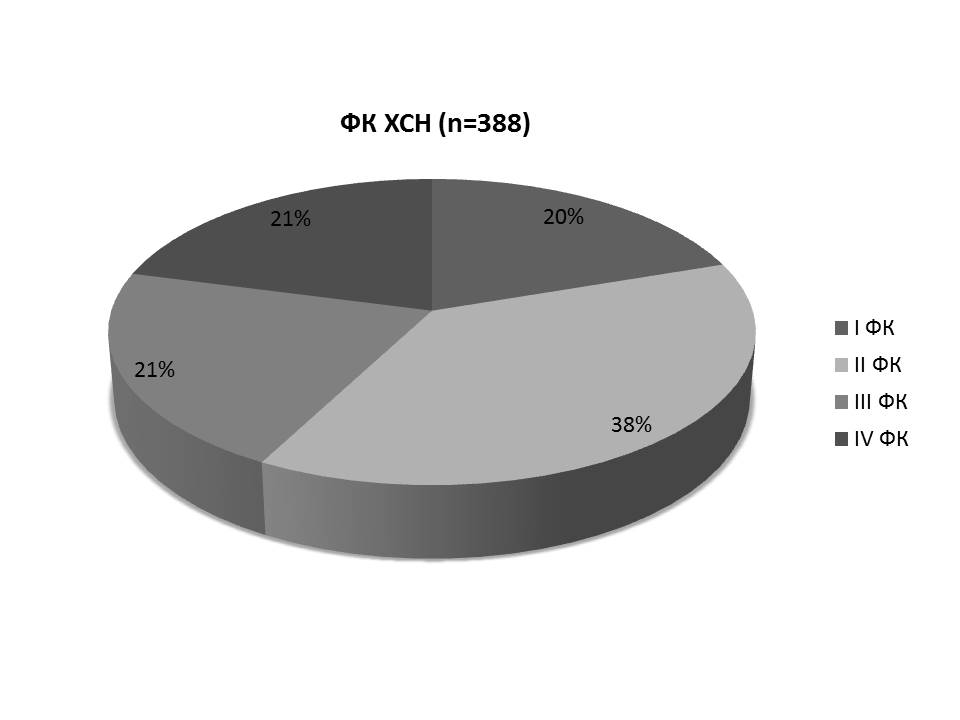


Рис. 2.2. Розподіл пацієнтів, що увійшли до дослідження, за ФК СН

Серед пацієнтів із ХСН було верифіковано три фенотипу ХСН, а саме: ХСН із зниженою (< 40%) ФВ ЛШ, із середньою (40-49%) ФВ ЛШ та збереженою (50-59%) ФВ ЛШ. Розподіл пацієнтів, що увійшли до дослідження за фенотипом ХСН представлено на рис. 2.3. Крім того, необхідно відзначити, що щонаймен 57% усіх пацієнтів із документованою ХСН мали ознаки раніше перенесеного Q-інфаркту міокарда, а саме: наявність патологічного зубца Q у трьох та більше підтверджуючих один одного відведеннях стандартної ЕКГ, або епікріз з інфарктного відділення із зазначенням топіки перенесеного Q-інфаркту міокарда за даними ЕКГ у гострий період, або перенесена тромболітична процедура/ангіопластика, а також дані візуалізації (переважно Езо-КГ), які безумовно та безперечно свідчали про наявність сегментарної дисфункції міокарду ЛШ (3 та більш сегментів ЛШ) у гострий період. Усі останні хворі на ХСН мали докази субклінічного або клінічно значущого атеросклерозу за даними коронарної ангіограіфії або МСКТ, а також мали підтвердження про перенесений не-Q інфаркт міокарду (виписка з карти стаціонарного хворого, результати вимірювання серцевих тропонинів або іншіх марерів некрозу без наявності відповідних змін на ЕКГ, що засвідчували Q-інфаркт міокарду).

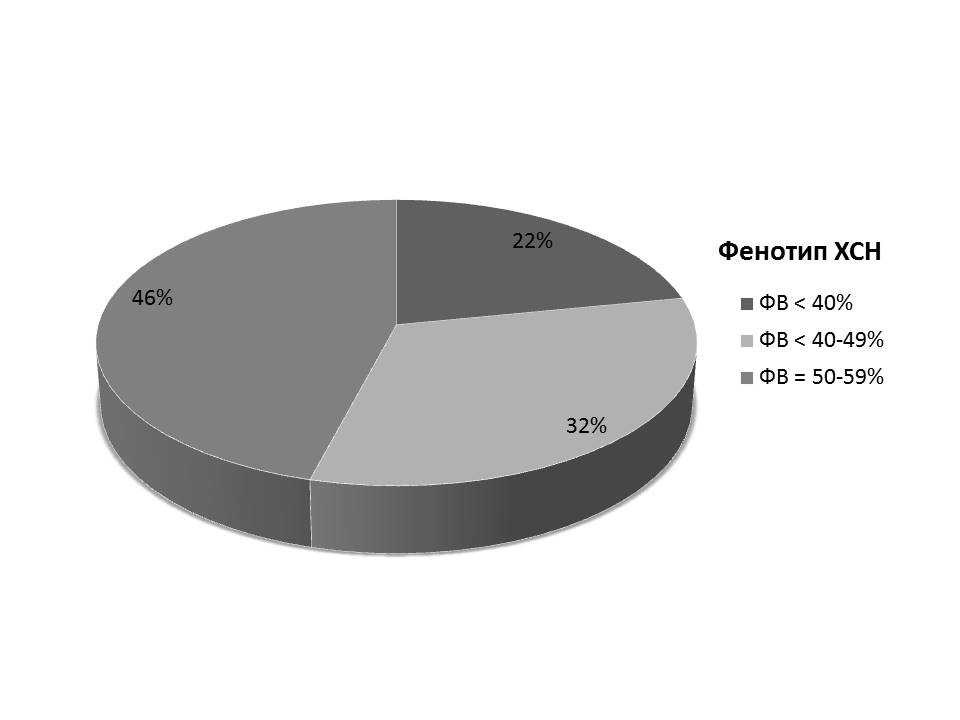


Рис. 2.3. Розподіл пацієнтів, що увійшлт до дослідження за фенортипом ХСН

Серед зареєстрованих традиційних факторів кардіоваскулярного ризику найбільше значення мають дисліпідемія (66,0%), АГ (55,5%), ожиріння (44,3%), цукровий діабет 2 типу (37,6%) і паління (20,0%) (рис. 2.4). Серед додаткових факторів кардіоваскулярного ризику частіше реєструвалися інсулінорезистентність (43,0%), асимптомна гіперурікемія (19,0%) та субклінічний гіпотіреоз (13,0%).

Розподіл традиційних та додаткових кардіоваскулярних факторів ризику у хворих на ХСН в залежності від ФК ХСН наведен на рис. 2.5. Як свідчать отримані дані, серед пацієнтів із асимптомною ХСН найбільш часто зустричалися АГ, цукровий діабет, дисліпідемія та ожиріння. Навпроти, серед осіб із клінічно маніфестною ХСН основніими факторами кардіоваскулярного ризику були дисліпідемія, АГ, інсулінорезистентність, субклінічний гіпотіреоз та паління.

%

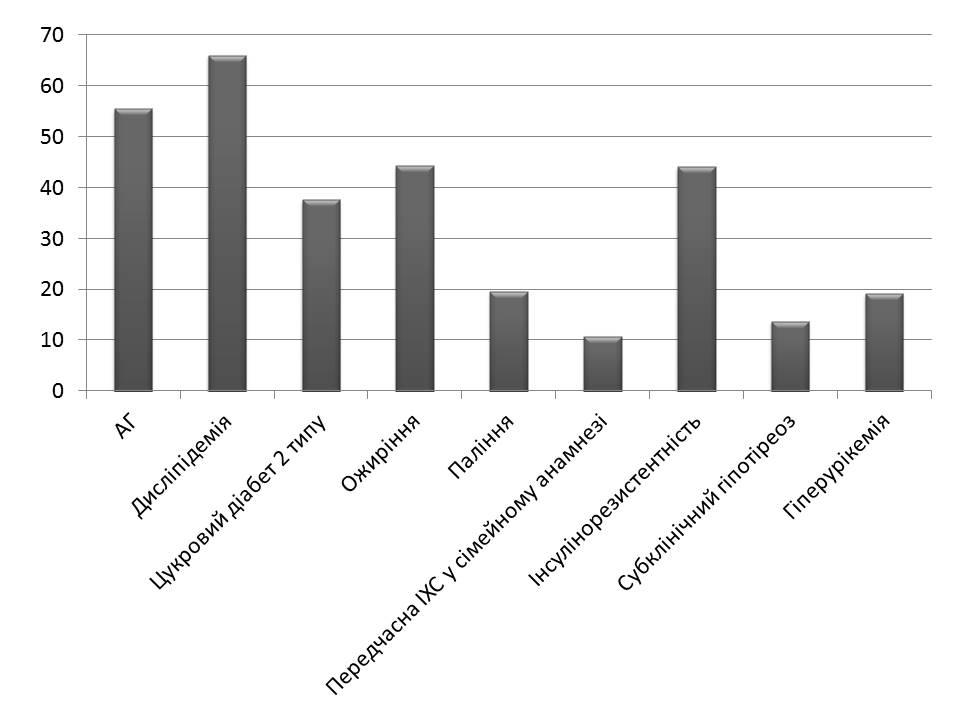


Рис. 2.4. Частота зустрічаємості традиційних та додаткових акторів кардіоваскулярного ризику у осіб із ХСН

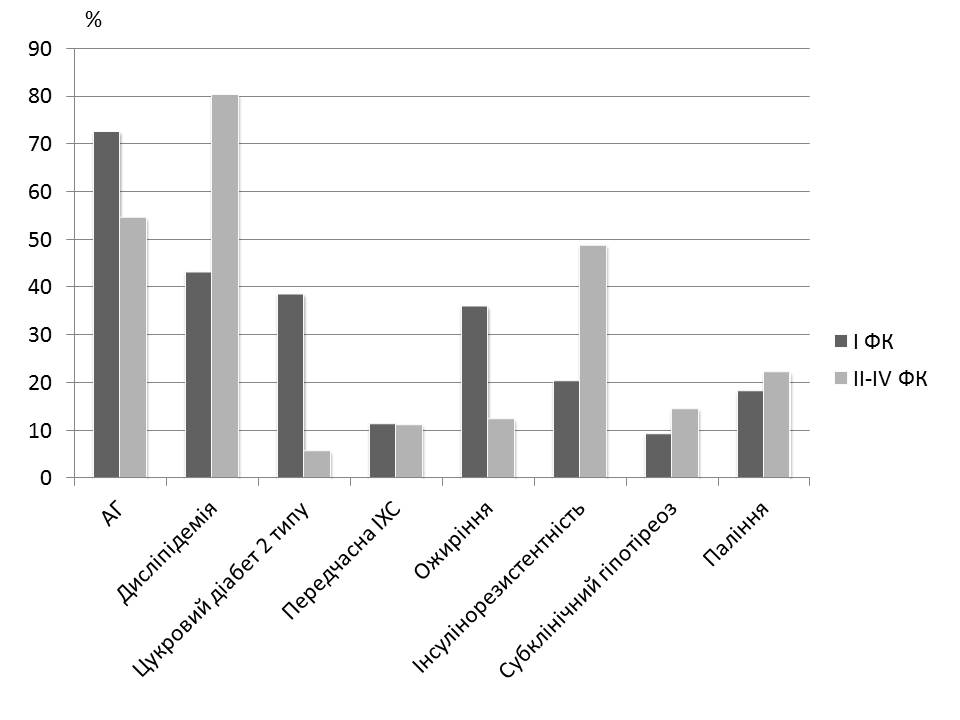


Рис. 2.5. Розподіл традиційних та додаткових кардіоваскулярних факторів ризику у хворих на ХСН в залежності від ФК ХСН

При досліджені пацієнтів з ХСН були враховані такі критерії як наявність задишки при фізичному навантаженні; слабкості та швидкої втомлюваності при фізичних навантаженнях; кашлю при фізичному навантаженні та/або у спокої; наявність нічного пароксизмального диспное, ортопное, олігурії та інших суб’єктивних симптомів поряд з такими об’єктивними клінічними ознаками як наявність периферійних набряків, гепатомегалія, набрякання та пульсація яремних вен, асцит та гідроторакс, наявність крепітаційних хрипів при аускультації легень, тахіпное та тахісистолія, наявність альтернуючого пульсу, тахіаритмія, розширення меж серця, поява «ритму галопу» (ІІІ протодіастолічний тон), акцент ІІ тону над легеневою артерією та поява IV пресистолічного тону при діастолічній СН, зміни нутритивного статусу. Слід зазначити, що у окремих пацієнтів зустрічалися різні комбінації вищеназваних проявів захворювання. Остаточний діагноз визначався з урахуванням даних інструментального дослідження, насамперед – ехокардіографічного.

Акроціаноз і блідість шкірних покривів були виявлені у 287 (74%) і 290 (74,7%) хворих відповідно. В усіх пацієнтів грудна клітина була звичайної конфігурації. Над легенями у 267 випадках (68,8%) визначався ясний легеневої звук, а в 29 (7,5%) пацієнтів мав місце перкуторний звук із коробковим відтінком. При аускультації везикулярне дихання вислуховувалось у 320 (82,5%) хворих, тоді як жорстке і послаблене дихання у 50 (12,9%) і 18 (4,6%) пацієнтів відповідно. Поряд із цим дрібнопухирчаті вологі симетричні хрипи, із локалізацією переважно в базальних відділах легень визначалися у 116 (29,9%) хворих. Вільна рідина в плевральній порожнині була виявлена в 53 (13,7%) пацієнтів.

При перкусії меж серця виявилося, що розширення правої і лівої меж було визначено в 318 (82%) і 315 (81,2%) відповідно. При цьому зсув верхівкового поштовху нижче V міжребер’я по передній аксилярній лінії визначався у 326 (84%) хворих. Патологічна пульсація в прекардіальній ділянці була виявлена у 22 (5,7%) хворих.

При аускультації серця ослаблення першого і другого тонів відзначалося в усіх пацієнтів, тоді як акцент II тону на аорті і легеневій артерії був виявлений у 322 (83%) і 261 (67,2%) пацієнтів відповідно. Поява III тону і формування ритму галопу було відзначено у 55 (14,2%) хворих. Систолічний шум на верхівці був верифікований у 266 (68,6%) пацієнтів, при цьому він проводився в аксилярну ділянку у 45 (11,6%) хворих.

В усіх обстежений хворих живіт при пальпації був м’яким і брав участь в акті дихання. Вільна рідина в черевній порожнині визначалася у 66 (16,8%) пацієнтів, документований асцит – у 32 (8,2%) пацієнтів. При пальпації розташування нижнього краю печінки біля реберної дуги визначалося у 66 (17%) хворих, тоді як збільшення розмірів печінки визначалося у 322 (83%) пацієнтів. Селезінка пальпувалася у 20 (5,2%) хворих, тоді як збільшення її розмірів при проведенні перкусії було встановлено у 25 (6,4%) пацієнтів. Симптом постукування в поперековій області був негативним в усіх обстежених хворих. Набряки гомілок і стоп визначалися в 328 (84,5%) хворих.

Таким чином, резюмуючи вище викладене можна заключити, що в обстежених хворих у клінічній картині домінували такі ознаки ХСН: задишка, набряки, жорстке дихання і дрібнопухирчаті воложисті хрипи в легенях, розширення меж серця, поява III тону, ослаблення звучності серцевих тонів, систолічний шум на верхівці, збільшення розмірів печінки, тоді як вільна рідина в плевральній і черевній порожнинах виявлялася в значно меншому ступені. При цьому скарги на болі ангінозного характеру, перебої в роботі серця, почуття нестачі повітря реєструвалися у переважаючого числа пацієнтів, як можливий наслідок значної поширеності ІХС, яка постала основною причиною розвитку ХСН в досліджуваній групі.

Після реєстрації ЕКГ з’ясувалося, що суправентрикулярна і вентрикулярна екстрасистолія виявлялася у 118 (30,4%) і 121 (31,2%) хворих ХСН відповідно. Пароксизми тріпотіння і фібриляції передсердь веріфікувалися у 22 (5,7%) і 48 (12,4%) хворих відповідно. Атріовентрикулярна блокада I ст. була зареєстрована у 45 (11,6%) пацієнтів. Порушення внутрішньошлуночкової провідності відзначалося у 128 (32,9%) хворих, при цьому частіше усього відзначалася блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса (n = 75; 58,6%), тоді як повна блокада правої і лівої ніжок пучка Гіса зустрічалася рідше (n = 33; 25,8% і n = 20; 15,6% відповідно).

Вміст циркулюючих біологічних маркерів у хворих на ХСН, які включені у дослідження, представлено в табл. 2.2.

*Таблиця 2.2*

**Вміст циркулюючих біологічних маркерів у хворих на ХСН**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Пацієнти з ХСН (n = 388) |
| Креатинін, мкмоль/л | 72,3 (95% ДІ = 58,7-92,6) |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 5,20 (95% ДІ = 3,3-9,7) |
| HbA1c, % | 6,8 (95% ДІ = 4,1-9,5) |
| Гемоглобин, г/л | 132,4 (95% ДІ = 125,5-140,1) |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 5,1 (95% ДІ = 3,9-6,1) |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 0,91 (95% ДІ = 0,89-1,12) |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 3,23 (95% ДІ = 3,11-4,40) |
| Сечова кислота, мкмоль/л | 315,1 (95% ДІ = 253,1-401,0) |
| NT-proМНУП, пг/мл | 1533,6 (95% ДІ = 644,5-2560,6) |
| Галектин-3, нг/мл | 16,58 (95% ДІ = 15,90-18,65) |
| вч-CРП, мг/л | 7,34 (95% ДІ = 6,77-7,95) |
| Остеопротегерин, пг/мл | 5544,3 (95% ДІ = 5306,4-5782,1) |
| Остеопонтин, нг/мл | 99,5 (95% ДІ = 57,7-142,7 ) |
| Адипонектин, мкг/мл | 10,61 (95% ДІ = 4,83-17,35) |
| CD14+CD309+, клітин/мкл | 0,296 (95% ДІ = 0,225-0,351) |
| CD14+СD309+Tie-2+, клітин/мкл | 0,032 (95% ДІ = 0,025-0,041) |

Більшість пацієнтів отримували сучасну терапію ХСН, яка ґрунтується на використанні ІАПФ (переважно раміприл 10 мг/добу) або АРА (переважно валсартан 180-360 мг/добу), врекомендованих дозах у поєднанні з бета-адреноблокаторами (83,5% пацієнтів) і/або івабрадином (35,3% пацієнтів), петльовими діуретиками (80,1%), антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон 25-100 мг/добу або еплеренон 25-50 мг/добу) (39,2% пацієнтів) (табл. 2.3).

*Таблиця 2.3*

**Медикаментозна терапія ХСН у пацієнтів, включених у дослідження**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Всі хворі із ХСН  (n = 388) |
| ІАПФ або АРА, n (%) | 388 (100) |
| Ацетилсаліцилова кислота, n (%) | 305 (78,6) |
| Інші антиагреганти, n (%) | 83 (21,4) |
| Бета-адреноблокатори, n (%) | 324 (83,5) |
| Дигідропіридинові БПКК, n (%) | 63 (16,2) |
| Івабрадин, n (%) | 137 (35,3) |
| Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, n (%) | 152 (39,2) |
| Петльові діуретики, n (%) | 311 (80,1) |
| Статини, n (%) | 294 (75,7) |
| Метформін, n (%) | 146 (37,6) |
| Інші антидіабетичні препарати, n (%) | 48 (12,4) |

Пацієнти з АГ, у яких не було досягнуто цільових рівнів АТ (менше 140/90 мм рт. ст.) додатково отримували дигідропіридинові блокатори повільних кальцієвих каналів (переважно амлодипін у добовій дозі 2,5-10 мг). Хворі на ХСН із супутнім цукровим діабетом 2 типу поряд з дієтичними обмеженнями отримували метформін (37,6% хворих) і/або інші антидіабетичні препарати (12,4% пацієнтів). У більшості випадків до проведеної терапії була додана ацетилсаліцилова кислота в дозі 75-150 мг/добу у формі кишкового вивільнення або при несприйнятливості останньої інший (21,4% пацієнтів) антиагрегант (переважно клопідогрель у добовій дозі 75 мг).

2.3 Характеристика методів дослідження

Вибір основних методик був здійснений після оцінки їхньої специфічності і валідності стосовно завдань, поставлених у дослідженні.

Комплексне обстеження хворих на ХСН здійснювалося на початку дослідження та через три роки спостереження і включало загальноклінічні методи - дані суб’єктивного та анамнестичного характеру, вивчення соматичного статусу, лабораторних аналізів: клінічних (загальний аналіз крові і сечі), біохімічних (глюкоза плазми крові, калій, натрій, креатинін сироватки крові), визначення кліренсу креатиніну (за формулою EPI-CKD), електрокардіографія спокою у 12 стандартних відведеннях.

2.3.1 Визначення функціонального класу серцевої недостатності. Функціональний клас (ФК) ХСН верифікувався відповідно до вимог класифікації Українського наукового товариства кардіологів [19].

2.3.2 Підтвердження ішемічної причини хронічної серцевої недостатності. Ішемічна природа ХСН встановлюється в разі її безпосереднього зв’язку з раніше зареєстрованим інфарктом міокарда, а також при наявності позитивного результату мультиспіральної комп’ютерної томографії-ангіографії (n = 43) та/або рентгенконтрастного ангіографічного дослідження коронарних артерій (n = 64), які були виконані попередньо.

Для підтвердження ІХС пацієнтам із асимптомною СН перед включенням у дослідження і при відсутності абсолютних протипоказань проводилася проба з дозованим фізичним навантаженням (велоергометрія або тредміл). Проба вважалася негативною за таких умов: відсутність у пацієнта суб’єктивних скарг ангінозного характеру або їх еквівалентів, а також клінічно значущих ішемічних змін на електрокардіограмі, виконання всіх процедур протоколу, досягнення максимальної ЧСС або потужності навантаження > 125 Вт.

2.3.3 Ехокардіографічне дослідження. Всім особам, які були включені у дослідження, проводили ехокардіографію на апараті ACUSON (SIEMENS, Німеччина) за узвичаєною методикою у В-режимі ехолокації з парастернальної й апікальної позиції датчиком 2,5 MHz [17]. Після візуалізації порожнини ЛШ під час діастоли і систоли здійснювався вимір таких параметрів:

* Ld – подовжній розмір порожнини ЛШ у діастолу в апікальній позиції датчика (см);
* Ls – подовжній розмір порожнини ЛШ у систолу в апікальній позиції датчика (см);
* Rd – поперечний розмір порожнини ЛШ у діастолу, що відповідає кінцево-діастолічному розміру (КДРЛШ) (см);
* Rs-поперечний розмір порожнини ЛШ у систолу, що відповідає кінцево-систолічному розміру (КСРЛШ) (см);
* Ld ПШ – подовжній розмір порожнини ПШ у діастолу в апікальній позиції датчика (см);
* Ls ПШ – подовжній розмір порожнини ПШ у систолу в апікальній позиції датчика (см);
* Rd ПШ – поперечний розмір порожнини ПШ у діастолу, що відповідає кінцево-діастолічному розміру (КДРПШ) (см);
* Rs ПШ – поперечний розмір ПШ у систолу, що відповідає кінцево-систолічному розміру (КСРПШ) (см);
* товщина задньої стінки ЛШ – ТЗСЛШ (мм);
* товщина міжшлуночкової перетинки – ТМШП (мм);
* поперечний розмір лівого передсердя – ЛП (мм).

Розрахунок маси міокарда ЛШ (ММЛШ) (у г) проводили з використанням формули ASE:

ММЛЩ = 0,8 × (1,04 × (КДР + ТЗС + ТМШП)3 – КДР3)) + 0,6

де КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ;

ТЗС – товщина задньої стінки ЛШ;

ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки.

Кінцево-діастолічний об’єм лівого шлуночка (КДО) (у мл) розраховували планіметрично методом Сімпсона за формулою:



де Аd – площа порожнини ЛШ у діастолу в апікальній позиції датчика;

Ld – подовжній розмір порожнини ЛШ у діастолу в апікальній позиції датчика.

Кінцево-систолічний об’єм лівого шлуночка (КСО) (у мл) розраховували планіметрично методом Сімпсона за формулою:



де Аs – площа порожнини ЛШ у систолу в апікальній позиції датчика;

Ls – подовжній розмір порожнини ЛШ у систолу в апікальній позиції датчика.

Як критерій гіпертрофії лівого шлуночка вважали показник ММЛШ, індексований за площею поверхні тіла. Для чоловіків межовим рівнем вважали 125 г/м2, для жінок – 110 г/м2 [13].

Для визначення типу ремоделювання ЛШ розраховували показник відносної товщини стінки (ВТС), взявши за нормальний показник ВТС значення, менші за 0,45 [13]. З урахуванням іММЛШ та ВТС визначали тип ремоделювання серця:

* концентрична ГЛШ – при перевищенні межових рівнів іММЛШ (125 г/м2 для чоловіків та 110 г/м2 для жінок) і ВТС понад 0,45;
* концентричне ремоделювання – при нормальних показниках іММЛШ та ВТС більше 0,45;
* ексцентрична ГЛШ – при нормальних показниках ВТС та збільшенні іММЛШ.

Крім згаданих вище параметрів визначали також параметри трансмітрального діастолічного кровотоку, зокрема:

* E – швидкість кровотоку під час пасивного діастолічного наповнення лівого шлуночка;
* A – швидкість кровотоку під час систоли передсердь;
* TE – тривалість (мс) фази пасивної діастоли;
* TA – тривалість (мс) фази систоли передсердь;
* DecT – час сповільнення кровотоку у фазі пасивної діастоли.

На основі отриманих даних проводилася верифікація типу діастолічної дисфункції за методом Appleton C. P. et al. [44] з урахуванням модифікації, прийнятої у вітчизняній практиці [5]. Діастолічна дисфункція I типу верифікувалася у тому випадку, якщо IVRT ЛШ > 0,10 с, DecT ЛШ > 0,23 с, а ДІ < 1,0 од. II тип діастолічної дисфункції визначався, якщо IVRT ЛШ < 0,06 с, DecT ЛШ < 0,13 с і ДІ > 1,5 од. [164]. Відповідно до цих критеріїв гіпертрофічний тип наповнення ЛШ відповідав I типу діастолічної дисфункції. Про псевдонормальний тип наповнення ЛШ йшлося в тому випадку, коли IVRT ЛШ > 0,10 с, DecTT ЛШ > 0,23 с, а ДІ > 1,0 од., але не перевищує 1,4 од. Декомпенсований тип наповнення ЛШ відповідає II типу діастолічної дисфункції.

Оцінка регіонарної скорочувальної функції лівого і правого шлуночків серця виконувалась відповідно до вимог Американського ехокардіографічного товариства [142]. Проводився якісний аналіз порушень руху стінки ЛШ посегментно. При цьому виявлялися такі варіанти порушень локальної контрактильності стінок ЛШ:

* гіпокінезія – відсоток скорочення радіуса сегмента в систолу відносно його розміру в діастолу в межах 25-10%. При цьому амплітуда руху задньої стінки лівого шлуночка складала менше 0,8 см і міжшлуночкової перетинки – менше 0,5 см;
* гіперкінезія – збільшення фракції укорочення напіввісей більше 55%. При цьому амплітуда скорочення міжшлуночкової перетинки складала більше 1 см, а задньої стінки лівого шлуночка – 1,5 см;
* акінезія – зменшення фракції скорочення напіввісей менше 10%;
* дискінезія – збільшення радіуса сегмента в систолу відносно його величини в діастолу.

На підставі отриманих даних проведений розрахунок таких показників:

Індекс асінергії (ІА) у балах за сучасною методикою обчислювався підсумовуванням числа сегментів із наявністю того або іншого виду асінергії. При цьому нормальна скоротливість оцінюється в один бал, гіпокінезія одного сегмента – у два бали, акінезія – у три бали, дискінезія – у чотири бали [142, 305].

Ступінь сегментарної дисфункції (СД)(в од.)розраховувализа формулою:



де ІА – індекс асінергії;

16 – кількість сегментів ЛШ відповідно до вимог Американської ехокардіографічної асоціації.

2.3.4 Оцінка толерантності хворих до фізичного навантаження.Для визначення толерантності хворих до фізичного навантаження була використана уніфікована методика оцінки часу шестихвилинної ходьби. Проба із шестихвилинною ходьбою полягала у вимірі абсолютної дистанції, пройденої пацієнтом із максимально можливою для його стану швидкістю. Ходьба здійснювалася по горизонтальній поверхні (лікарняному коридору), підйоми по східцям і/або по похилій площині цілком виключалися. Толерантність хворого із СН до фізичного навантаження оцінювалася за пройденою відстанню за шість хвилин у метрах.

2.3.5 Оцінка ризику клінічних результатів при ХСН.Оцінка ризику клінічних результатів, включаючи летальний, проводилася за допомогою стандартних моделей Healt Failure Model та Healt Failure Calculator, що грунтуються на демографічних, клінічних, лабораторних даних, а також величині ФВ ЛШ та комбінації лікарських засобів, використовуваних для лікування пацієнтів з ХСН. Розрахунок величини ризику за моделлю Seattle Heart Failure Model та калькулятором ризику серцевої недостатності проводився за допомогою онлайнового калькулятора http://depts.washington.edu/shfm/windows.php та <http://www.heartfailurerisk.org/> відповідним чином. Додаткова величина ризику смерті від усіх причин була виміряна за допомогою моделі Barcelona Bio-HF http://www.bcnbiohfcalculator.org/web/calculations [234].

Очікувана частота повторних госпіталізацій розраховується за допомогою онлайнового калькулятора, який грунтується на проекті National Heart Care <http://www.readmissionscore.org/heart_failure.php> [192].

2.3.6 Визначення швидкості клубочкової фільтрації.В даному дослідженні визначення швидкості клубочкової фільтрації проводилося за формулою CKD-EPI (Chronic Kidney Desease Epidemiology Collaboration) [223], яка є загально рекомендованою. [42].

2.3.7 Методи визначення біологічних маркерів.В усіх хворих проводилося взяття венозної крові до і після закінчення лікування натще о 7-8 год ранку. Зразки крові транспортували в лабораторію в охолоджених пластикових пробірках із 5% розчином Трилона-Б. Надалі кров із Трилоном-Б переносили в охолоджені пластикові пробірки і центрифугували протягом 10 хв із швидкістю 6 тис. обертів за 1 хв при постійному охолодженні. В залежності від виду вимірювання біомаркера сироватка або плазма крові акуратно відбиралася дозатором, розфасовувалася в охолоджені пластикові пробірки по 1 мл і зберігалася в морозильній камері при температурі -30оС.

*Стандартні біохімічні дослідження. Визначення ліпідного спектру сироватки крові*

Визначення рівня глюкози

Вміст глюкози у крові було виміряно ензиматичним методом за допомогою біохімічного аналізатора «OLYMPUS AU640» (Японія) № 6072939 та реактивів фірми «BECKMAN COULTER» (США).

Принцип методу

За присутності АТФ та іонів магнію ГК фосфорилює глюкозу з утворенням глюкозо-6-фосфату та АДФ. Г6Ф-ДГ специфічно окиснює глюкозо-6-фосфат до 6-фосфоглюконат, одночасно відновлюючи НАД + до НАДН. Швидкість, з якою збільшується поглинання проби при 340 нм, пропорційна концентрації в ній глюкози.

Визначення ліпідного спектру сироватки крові

Визначення компонентів ліпідного спектру плазми крові проводилося з використанням біохімічного автоматичного аналізатора «OLYMPUS AU640» (Японія) № 6072939 та реактивів фірми «BECKMAN COULTER» (США). Визначення вмісту холестерину ЛПДНЩ плазми крові проводилося розрахунковим методом за формулою [150]:

ЛПДНЩ = ЗХ – ЛПВЩ – ЛПНЩ

де ЗХ – загальний холестерин, ммоль/л;

ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ммоль/л;

ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л.

Визначення рівня креатиніну

Вміст креатиніну в крові вимірювався кінетичним колориметричним методом (методом Яффе) за допомогою біохімічного аналізатора «OLYMPUS AU640» (Японія) № 6072939 та реактивів фірми «BECKMAN COULTER» (США).

Принцип методу

У лужному середовищі креатинін реагує з пікриновою кислотою з утворенням речовини жовто-оранжевого кольору. Швидкість зміни поглинання при 520/800 нм пропорційна концентрації креатиніну в пробі.

Визначення рівня сечової кислоти

Вміст сечової кислоти в крові вимірювався ензиматичним методом за допомогою біохімічного аналізатора «OLYMPUS AU640» (Японія) № 6072939 та реактивів фірми «BECKMAN COULTER» (США).

Принцип методу

Під дією урикази сечова кислота перетворюється в алантоїн і перекис водню. Для вимірювання концентрації H2O2 використовується реакція Тріндера. H2O2, що утворюється при цьому, за присутності пероксидази (ПО) реагує з 4-амінофеназоном і динатрієвою сіллю N, N-біс (4-сульфобутіл)-, 5-диметиланіліну (MADB) з утворенням хромофора, поглинання якого вимірюють при 660/800 нм. Кількість барвника, що утворився, пропорційна концентрації сечової кислоти в пробі.

Визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c)

Вміст HbA1c кислоти в крові вимірювався турбідиметричним методом за допомогою біохімічного аналізатора «OLYMPUS AU640» (Японія) № 6072939 та реактивів фірми «BECKMAN COULTER» (США).

Принцип методу

Антитіла до гемоглобіну A1c з’єднуються з HbA1c проби і утворюють розчинні комплекси антиген-антитіло. Потім полігаптени реагенту зв'язуються з надлишковими антитілами, після чого кількість агглютинованих комплексів вимірюють турбідиметрично.

Визначення рівня циркулюючого галектину-3

Концентрацію галектину-3 вимірювали за допомогою сендвічного методу ELISA (Bender Med Systems GmbH, Відень, Австрія).

Принцип методу

Галектин-3 аналізується методом ІФА за допомогою стандартних антитіл до галектину-3.

Визначення рівня циркулюючого адипонектину

Концентрацію адипонектину вимірювали за допомогою сендвічного методу ELISA з використанням оригінальних наборів фірми Mediagnost (Німеччина).

Принцип методу

Адипонектин аналізується методом ІФА за допомогою стандартних антитіл до адипонектину.

Визначення рівня циркулюючогоNT-про-МНУП

Вміст NT-про-МНУП остеопротегерину в плазмі крові хворих визначався за допомогою оригінального набору для ELISA з використанням оригінальних наборів фірми (Biomedica, Австрія).

Принцип методу

NT-про-МНУП аналізується методом ІФА за допомогою стандартних антитіл до NT-про-МНУП.

Визначення рівня високочутливого C-реактивного протеїну

Концентрація високочутливого C-реактивного протеїну (hs-CРП) у пробах крові вимірюється імунохемолюмінісцентим методом на апараті «IMMULITE 2000» (SIEMENS, Німеччина) № К4592.

Принцип методу

В основі тесту визначення високочутливого C-реактивного протеїну (hs-CРП) – твердофазний хемілюмінесцентний імуноферментний аналіз.

Визначення рівня циркулюючого остеопонтину

Вміст остеопонтину в плазмі крові хворих був визначений за допомогою оригінального набору для ELISA з використанням оригінальних наборів фірми Bender Med Systems GmbH, Відень, Австрія .

Принцип методу

Остеопонтин аналізується методом ІФА за допомогою стандартних антитіл до остеопонтину.

Визначення рівня циркулюючого остеопротегерину

Вміст остеопротегерину в плазмі крові хворих був визначений за допомогою оригінального набору для ELISA з використанням оригінальних наборів фірми (Bender Med Systems GmbH, Відень, Австрія).

Принцип методу

Остеопротегерин аналізується методом ІФА за допомогою стандартних антитіл до остеопротегерину.

Визначення імунного фенотипу та вимірювання вмісту ендотеліальних прогеніторних клітин

Для фенотипування популяцій проангіогенних CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie-2+ ендотеліальних прогеніторних клітин використовувався метод проточної цитометрії (цитофлюометр проточний лазерний BD FACSCalibur за № E97501734) за допомогою моноклональних антитіл, мічені флуорохроми FITC (флуоресцеїн ізотіоцианат) або подвійна мітка FITC/РЕ (фікоеритрин) (BD Biosciences, США), до антигенів CD45, CD34, CD14, Tie-2 та СD309 (VEGFR2) за методологією HD-FACS (високоякісна флюоресценція з активованим клітинним сортовим матеріалом) з видаленням еритроцитів лізуючим буфером відповідно до протоколу гейтування ISHAGE [214].

На рис. 2.6 представлені оригінальні скатерограми щодо визначення ЕПК із різними імунними фенотипами.

Для оцінки збалансованості та якості вимірювання ЕПК при проведенні проточної цитометрії був використаний FМО-контроль (рис. 2.7).

Для кожної з проб аналізовано 500 тисяч подій. Результати скатерограм, отримані при довготривалому та поперечному розсіянні лазерного проміння в проточному цитометрії, піддаються аналізу з використанням принципів Булевої логіки для двох або трьох позитивних подій.

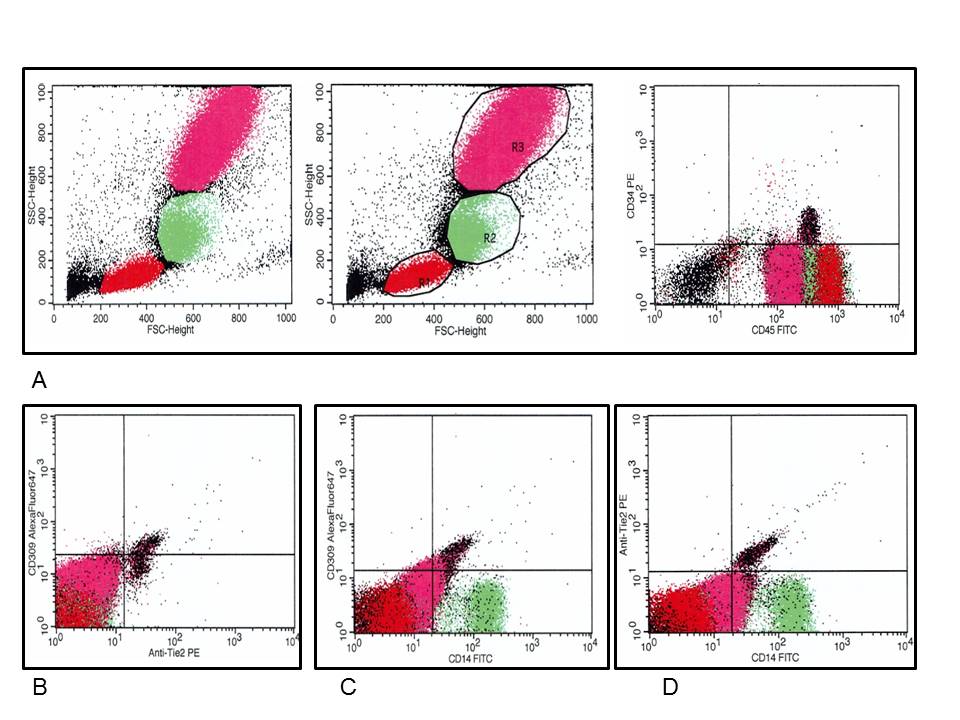


Рис. 2.6. Зразок оригінальних скатерограм, отриманих при проведенні проточної цитофлуометрії (А – флуоресцеїн ізотіоцианат/фікоеритрин CD45 клітини, В – флуоресцеїн ізотіоцианат/фікоеритрин CD309 клітини, С – подвійно мічені флуоресцеїн ізотіоцианат/фікоеритрин CD14/CD309 клітини, D – флуоресцеїн ізотіоцианат/ фікоеритрин CD14 клітини)

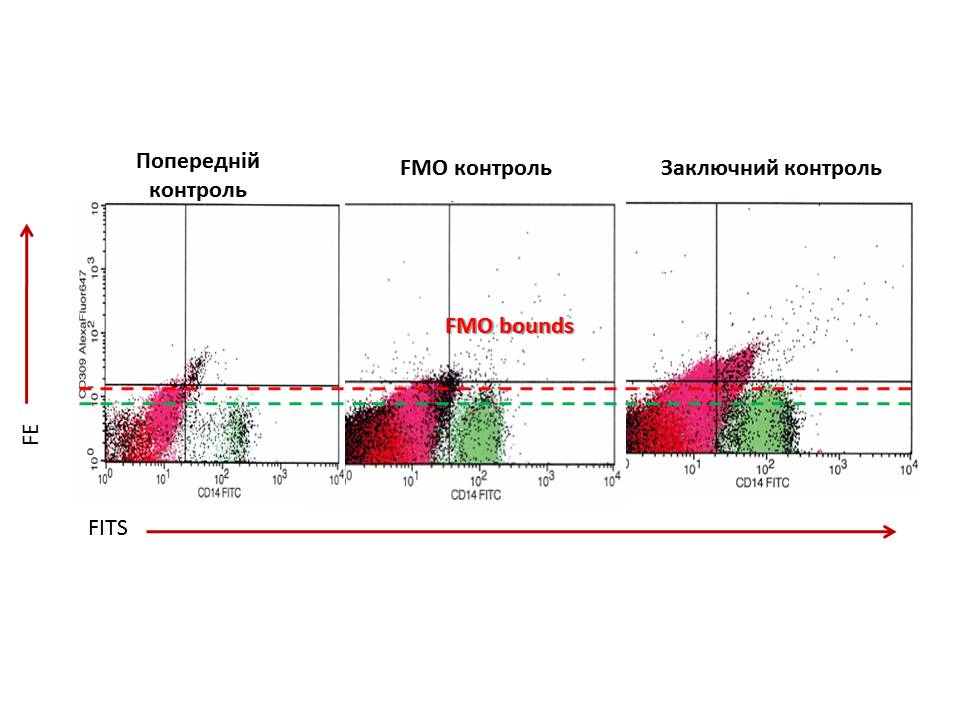


Рис. 2.7. Зразок FMO-контролю щодо збалансованості та якості вимірювання ЕПК при проведенні проточної цитометрії

2.4. Статистичні методи обробки отриманих даних

Статистична обробка даних проводилася за допомогою рекомендованих для медико-біологічних досліджень методик, які відповідають критеріям доказової медицини [18].

Результати дослідження оброблено із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS Windows» (версія 22) и «GraphPad Prism» (версія 5).

Всі номінальні дані представлені як середнє (М), так і стандартне відхилення (± SD), медіана (Ме) і 95% довірчого інтервалу або міжквартильний інтервал. Дані про категоріальні змінні представлені як (%). Гіпотезу про норми розподілу досліджуваних показників перевіряли за критерієм Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смирнова. При проведенні парних порівнянь рівнів показників всередині груп застосовували парні критерії Вілкоксона.

Для встановлення звязку між показниками за наявністю ненормального розподілу хоч одного з них, використовувался коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Сила впливу одного фактора на інші встановлювалась на розрахунком показника η у факторіальному аналізі.

Порівняння категоріальних змін між групами проводилися з використанням χ2-тесту та точного критерію Фішера F. Потенційні фактори, які могли бути пов'язані зі зміною ЕПК, спочатку були визначені за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), а потім всі ідентифіковані фактори з рівнем Р < 0,1 були додатково вивчені в багатофакторному дисперсійному аналізі.

Оцінка ймовірності дозозалежного впливу валсартана на показники важкості ХСН, параметри кардіогемодинаміки, циркулюючі та нециркулюючі біомаркери, непередбачувані побічні реакції було визначено за допомогою уніваріантного та мільтиваріантного аналізів із розрахунком стандартизованого коефіцієнту β (±SE стандартне відхилення).

При порівнянні вірогідності виживання когорт хворих на ХСН з різними величинами індексу кардіоваскулярного ризику, розрахованого за допомогою вимірювання рівня циркулярних біомаркерів, використовували парний t-критерій Стьюдента або критерії Манна-Уітні. Величина відносин шансів і 95% довірчий інтервал були розраховані для всіх незалежних предикторів виникнення сумарних кардіоваскулярних подій.

Процедура рекласифікації з призначенням рейтингу проводилася в будь-якому режимі для відібраних незалежних предикторів віддаленого прогнозування. Побудова графіків Каплана-Мейера виконувалася для пацієнтів з ХСН, стратифікованих залежно від рангу високої або низької небезпеки настання несприятливих клінічних подій. Зіставлення предикторної вартості різних прогнозних моделей зі стандартною АВС-моделлю проводилося за допомогою вимірювання AUC (площа під кривою) у ROC (ReceiveOperationCurve) аналізі,а також С-статистики. Для кожної з моделей, за винятком стандартної, застосовуються процедури рекласифікації з розрахунку індексів IDI (Integrated Discrimination Improvement) та NRI (Net Reclassification Improvement).

Окремі статистичні процедури й алгоритми реалізовані у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при Р < 0,05.

РОЗДІЛ 3

КАРДІОВАСКУЛЯРНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ, СТАН КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ, БІОМАРКЕРИ БІОМЕХАНІЧНОГО СТРЕСУ, КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ, ФІБРОЗУ, СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ

3.1 Фенотипи ХСН із кардіоваскулярними факторами ризику та біомаркерами біомеханічного стресу, кардіоваскулярного ремоделювання, фіброзу, системного запалення, ендотеліальної дисфункції

Загальна популяція хворих на ХСН складалась із 388 пацієнтів (201 чоловіка та 187 жінок), середнього віку 56,13 ± 7,80 років та 50 здорових добровольців. Всі особи, залучені у контрольну групу, були зіставними за віком та статтю з хворими на ХСН. Загальна характеристика осіб, які взяли участь у дослідженні, наведена в табл. 3.1.

*Таблиця 3.1*

**Загальна характеристика пацієнтів, які були включені до дослідження**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Здорові особи  (n = 50) | У цілому  по групі хворих  з ХСН  (n = 388) | Хворі на ХСН | | | | | |
| ФВ ЛШ  < 40%  (n = 85) | | ФВ ЛШ  40-49  (n = 125) | ФВ ЛШ  50-59  (n = 178) | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | | 5 | 6 | | |
| Вік, роки | 54,85 ± 5,20 | 56,13 ± 7,80  P = 0,44 | 57,50 ± 6,70 | | 56,51 ± 6,44  Р4-5 = 0,82 | 54,79 ± 6,62  Р4-6 = 0,78 | | |
| Чоловіки ,  n (%) | 14 (56,0) | 201 (51,8)  P = 0,24 | 49 (57,6) | | 77 (61,6)  Р4-5 = 0,12 | 75 (42,7)  Р4-6 = 0,24 | | |
| *Продовж. табл. 3.1* | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | | 5 | | | 6 |
| I ФК NYHA, n (%) | – | 64 (16,5) | 0 (0) | | 26 (20,8)  Р4-5 = 0,001 | | | 38 (21,3)  Р4-6 = 0,001 |
| II ФК NYHA, n (%) | – | 110 (28,4) | 29 (34,1) | | 25 (20,0)  Р4-5 = 0,044 | | | 56 (31,4)  Р4-6 = 0,76 |
| III ФК NYHA, n (%) | – | 146 (37,6) | 36 (42,4) | | 52 (41,6)  Р4-5 = 0,48 | | | 58 (32,6)  Р4-6 < 0,05 |
| IV ФК NYHA, n (%) | – | 68 (17,5) | 20 (23,5) | | 22 (17,6)  Р4-5 = 0,016 | | | 26 (14,6)  Р4-6 < 0,05 |
| Післяін-фарктний кардіоскле-роз, n (%) | – | 220 (56,7) | 66 (77,6) | 62 (49,6)  Р4-5 < 0,05 | | | 92 (51,7)  Р4-6 < 0,05 | |
| АГ, n (%) | – | 223 (57,5) | 53 (62,4) | 68 (54,4)  Р4-5 = 0,86 | | | 102 (57,3)  Р4-6 = 0,88 | |
| Дисліпід-емія, n (%) | – | 288 (70,6) | 68 (80,0) | 94 (75,2)  Р4-5=0,64 | | | 126 (70,8)  Р4-6=0,05 | |
| Цукровий діабет, n (%) | – | 46 (11,9) | 15 (17,6) | 8 (6,4)  Р4-5 = 0,04 | | | 23 (12,9)  Р4-6 = 0,01 | |
| Ожиріння,  n (%) | – | 62 (37,8) | 26 (30,5) | 29 (23,5)  Р4-5 = 0,12 | | | 36 (20,2)  Р4-6 = 0,046 | |
| Інсуліно-резистент-ність, n (%) | – | 171 (44,1) | 43 (51,0) | 51 (40,8)  Р4-5 = 0,012 | | | 77 (43,3)  Р4-6 = 0,001 | |
| Субклініч-ний гіпоти-реоз, n (%) | – | 53 (13,7) | 18 (21,2) | 22 (17,6)  Р4-5 = 0,01 | | | 13 (7,3)  Р4-6 = 0,001 | |
|  | | | | | | | | |
| *Продовж. табл. 3.1* | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | | 6 | |
| Прихиль-ність до паління,  n (%) | 7 (28,0) | 35 (21,3)  Р = 0,68 | 18 (21,2) | 25 (20,0)  Р4-5 = 0,98 | | | 34 (19,1)  Р4-6 = 0,98 | |
| ІМТ, кг/м2  (М, 955 ДІ) | 22,3  (20,1-23,5) | 24,5  (21,2-28,9)  Р < 0,01 | 22,5  (20,6-26,2) | 24,3  (20,5-30,1)  Р4-5 = 0,94 | | | 25,1  (20,7-33,6)  Р4-6 = 0,72 | |

Всі хворі на ХСН були розподілені на три когорти в залежності від типу дисфункції ЛШ, а саме: 85 осіб склали когорту пацієнтів із ФВ ЛШ < 40%, 125 хворих мали середню (40-49%) ФВ ЛШ, 178 осіб були включені до когорти із збереженою ФВ ЛШ (50-59%).

Як свідчать наведені дані, не було встановлено істотної різниці між когортами хворих на ХСН за віком, статтю, прихильністю до паління та індексом маси тіла. Проте серед осіб із зниженою ФВ ЛШ не зустрічалися хворі із асимптомною ХСН. Навпаки, І функціональний клас ХСН за градацією NYHA (асимптомна ХСН) частіше зустрічався у пацієнтів із збереженою ФВ ЛШ, ніж із середньою. Аналогічна тенденція зберігалася відносно ІІ ФК ХСН. Проте пацієнти із зниженою і середньою ФВ ЛШ частіше демонстрували високі значення ФК ХСН.

Звертає на себе увагу, що майже 57% хворих на ХСН раніше перенесли інфаркт міокарда, а частка пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом найбільша саме у когорті зі зниженою ФВ ЛШ.

Пацієнти із дисліпідемією, цукровим діабетом типу 2, ожирінням, АГ, субклінічним гіпотиреозом, інсулінорезистентністю частіше зустрічались у когорті із зниженою ФВ ЛШ, ніж у когортах із середньою та збереженою ФВ ЛШ.

Гемодинамічні показники осіб, які залучені у дослідження, описані у табл. 3.2.

*Таблиця 3.2*

**Гемодинамічні показники в осіб, які залучені у дослідження**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Здорові особи  (n = 50) | У цілому по групі хворих з ХСН  (n = 388) | | | Хворі на ХСН | | | |
| ФВ ЛШ  < 40%  (n = 85) | ФВ ЛШ 40-49  (n = 125) | ФВ ЛШ  50-59  (n = 178) | |
| 1 | 2 | 3 | | | 4 | 5 | 6 | |
| АТ сист., мм рт. ст. | 121 ± 4 | 132 ± 9  Р = 0,14 | | | 130 ± 7 | 131 ± 8  Р4-5 = 0,96 | 133 ± 6  Р4-6 = 0,88 | |
| АТ діаст., мм рт. ст. | 68 ± 4 | 77 ± 6  Р = 0,10 | | | 76 ± 5 | 78 ± 6  Р4-5 = 0,98 | 78 ± 5  Р4-6 = 0,88 | |
| ЧСС,  в 1 хв. | 70,25 ± 4,12 | 72,35 ± 6,95  Р = 0,88 | | | 76,20 ± 5,11 | 75,70 ± 6,20  Р4-5 = 0,98 | 66,70 ± 5,24  Р4-6 = 0,12 | |
| КДО, мл  (M, 95% ДІ) | 124,60  (118,90-135,80) | 167,80  (157,80-179,65)  Р < 0,001 | | | 172,8  (162,52-191,90) | 166,30  (160,20-173,15)  Р4-5 = 0,046 | 159,90  (153,60-165,30)  Р4-6 = 0,048 | |
| КСО, мл (M, 95% ДІ) | 40,87  (38,96-  43,11) | 91,45  (88,30-  95,36)  Р < 0,001 | | | 109,70  (99,58-120,30) | 92,63  (89,50-95,77)  Р4-5 = 0,01 | 71,81  (67,43-  76,64)  Р4-6 = 0,01 | |
| УО, мл  (M, 95% ДІ) | 83,73  (80,51-  86,21) | 76,35  (69,80-  83,47)  Р < 0,001 | | | 63,10  (57,50-  70,12) | 73,67  (70,22-  76,89)  Р4-5 = 0,001 | 88,10  (83,22-  92,80)  Р4-6 = 0,001 | |
| *Продовж. табл. 3.2* | | | | | | | | |
| 1 | 2 | | 3 | 4 | | 5 | | 6 |
| ФВ ЛШ, %  (M, 95% ДІ) | 67,2  (61,9-72,8) | | 45,5  (30,4-55,3)  P = 0,01 | 36,50  (30,7-39,1) | | 44,3  (40,8-48,2)  Р4-5 = 0,038 | | 55,1  (50,9-58,4)  Р4-6 = 0,026 |
| Е, см/с  (M, 95% ДІ) | 89  (71-103) | | 49  (45-53)  P = 0,001 | 61  (56-68) | | 58  (52-63)  Р4-5 = 0,88 | | 54  (49-67)  Р4-6 = 0,044 |
| А, см/с  (M, 95% ДІ) | 67  (51-76) | | 45 (38-55)  P = 0,001 | 35 (32-39) | | 42 (37-49)  Р4-5 = 0,04 | | 61 (55-70)  Р4-6 = 0,001 |
| Е/А, од  (M, 95% ДІ) | 1,32  (1,25-1,40) | | 1,08  (1,02-1,12)  P = 0,001 | 1,74  (1,66-1,82) | | 1,38  (1,23-1,42)  Р4-5 = 0,001 | | 0, 88  (0,81-0,95)  Р4-6 = 0,001 |
| IVRT, мc  (M, 95% ДІ) | 88  (67-93) | | 118  (109-127)  P = 0,01 | 111  (93-121) | | 115  (98-119)  Р4-5 = 0,040 | | 124  (108-130)  Р4-6 = 0,036 |
| Е/Em, од  (M, 95% ДІ) | 5,8 ± 0,28 | | 16,6 ± 2,00  P = 0,01 | 16,2 ± 1,89 | | 16,6 ± 1,72  Р4-5 = 0,98 | | 17,2±1,55  Р4-6 = 0,94 |
| DecT, мc  (M, 95% ДІ) | 128  (117-139) | | 112  (95-126)  P = 0,01 | 99  (89-108) | | 107  (96-121)  Р4-5 = 0,26 | | 123  (102-135)  Р4-6 = 0,044 |
| Е/Аm, од.  (M, 95% ДІ) | 6,5 ± 0,33 | | 16,6 ± 1,94  P = 0,01 | 16,3 ± 1,82 | | 16,5 ± 1,76  Р4-5 = 0,98 | | 16,5 ± 1,82  Р4-6 = 0,94 |

Як свідчать отримані дані, хворі на ХСН суттєво не відрізнялися від здорових осіб за рівнем системного АТ. Крім того, різниці в систолічному АТ і діастолічному АТ в осіб, які включені до когорт в залежності від ФВ ЛШ, також не встановлено. Аналогічна тенденція зберігалася і відносно ЧСС. Проте ознаки дилатації ЛШ у вигляді збільшення КДО і КСО зафіксовані у всіх хворих на ХСН та асоціювалися із прогресуючим зниженням глобальної скорочувальної здатності ЛШ. При цьому найбільша дилатація ЛШ верифікована у хворих зі зниженою ФВ ЛШ.

При аналізі показників діастолічної функції ЛШ у хворих на ХСН встановлено наявність пролонгації періоду ізоволемічного наповнення ЛШ на тлі скорочення часу децелерацій, зниження швидкісних показників Е та А при зіставленні зі здоровими особами. Проте формування рестриктивного профілю трансмітрального кровотоку більш властиве хворим зі зниженою ФВ ЛШ, тоді як у хворих зі значеннями ФВ ЛШ більше 40% частіше зустрічалися псевдонормальний і гіпертрофічний профілі трансмітрального кровотоку.

Загальна характеристика біомаркерів у осіб, які залучені у дослідження, надана в табл. 3.3. Як видно з таблиці, всі хворі на ХСН мають достовірно нижчу ШКФ, ніж здорові особи. Разом із цим, рівень ШКФ вірогідно відрізняється у хворих, які належать до трьох когорт із різними фенотипами ХСН.

*Таблиця 3.3*

**Концентрація біомаркерів у осіб, які залучені у дослідження**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Здорові особи  (n = 25) | Всі хворі з ХСН  (n = 388) | | Хворі на ХСН (М, 95% ДІ) | | | | | |
| ФВ ЛШ  < 40%  (n = 85) | | ФВ ЛШ 40-49  (n = 125) | | ФВ ЛШ  50-59  (n = 178) | |
| 1 | 2 | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| ШКФ,  мл/хв/1,73 м2 | 112,4  (102,2-  123,4) | 82,3  (68,7-102,6)  Р = 0,01 | | 79,6  (63,1-92,3) | | 85,4  (78,5-100,9)  Р4-5 < 0,05 | | 88,2  (77,1-102,1)  Р4-6 = 0,046 | |
| Гемоглобін, г/л | 138,3  (129,8-  151,2) | 135,4  (128,5-  142,1)  Р = 0,94 | | 128,1  (124,2-  133,1) | | 128,9  (125,3-  134,0)  Р4-5 = 0,86 | | 138,5  (126,2-  141,8)  Р4-6 = 0,001 | |
| *Продовж. табл. 3.3* | | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 4,24  (3,6-4,9) | 5,17  (3,5-9,6)  Р = 0,01 | | 4,98  (3,8-8,1) | | 5,10  (3,8-6,9)  Р4-5 = 0,94 | | 5,27  (3,6-7,3)  Р4-6 = 0,28 | |
| HbA1c, % | 4,78  (4,2-5,15) | 6,8  (4,1-9,5)  Р = 0,01 | | 6,4  (4,6-8,0) | | 6,5  (4,6-8,5)  Р4-5 = 0,94 | | 6,9  (4,3-7,2)  Р4-6 = 0,22 | |
| Інсулін, мкОд/мл  (95% ДІ) | 7,15  (2,12-13,60) | 13,12  (2,22-14,01)  Р = 0,14 | | 14,26  (9,77-20,10) | | 12,80  (2,30-15,20)  Р4-5 = 0,14 | | 11,55  (8,44-15,43)  Р4-6 = 0,01 | |
| HOMA-IR  (95% ДІ) | 2,28  (2,12-2,24) | 3,16  (2,93-3,38)  Р = 0,01 | | 3,60  (3,20-4,10) | | 3,30  (2,92-3,65)  Р4-5 = 0,01 | | 2,90  (2,20-3,60)  Р4-6 = 0,01 | |
| Креатинін, мкмоль/л | 65,4  (58,2-81,2) | 72,3  (58,7-92,6)  Р = 0,01 | | 82,1  (64,9-90,5) | | 79,6  (66,1-91,0)  Р4-5 = 0,26 | | 67,7  (59,1-84,1)  Р4-6 = 0,01 | |
| ЗХС,  ммоль/л | 4,56  (3,25-4,88) | 5,1  (3,9-6,1)  Р = 0,01 | | 5,3  (4,6-6,0) | | 5,3  (4,4-6,1)  Р4-5 = 0,94 | | 5,0  (3,5-5,9)  Р4-6 = 0,02 | |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,03  (0,98-1,08) | 0,92  (0,88-1,13)  Р = 0,01 | | 0,97  (0,92-1,08) | | 0,96  (0,90-1,10)  Р4-5 = 0,92 | | 0,88  (0,83-1,03)  Р4-6 = 0,042 | |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 2,77  (2,33-3,10) | 3,23  (3,11-4,40)  Р = 0,01 | | 3,71  (3,50-4,20) | | 3,69  (3,50-4,17)  Р4-5 = 0,90 | | 3,50  (3,10-3,96)  Р4-6 = 0,05 | |
| Сечова кислота, мкмоль/л | 295  (210-367) | 345  (253-420)  Р = 0,06 | | 357  (253-412) | | 344  (257-409)  Р4-5 = 0,88 | | 311  (206-369)  Р4-6 = 0,01 | |
| *Продовж. табл. 3.3* | | | | | | | | | |
| 1 | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 |
|  |  | |  | |  | |  | |  |
| NT-proМНУП,  пг/мл | 33,1  (18,3-63,6) | | 2336,2  (988,5-3552,8)  Р = 0,001 | | 2774,5  (1520,4-3870,2) | | 2701,2  (1590,1- 3540,5)  Р4-5 = 0,018 | | 2130,8  (954,5- 3056,2)  Р4-6 = 0,02 |
| вч-CРП, мг/л | 3,27  (0-5,33) | | 7,10  (6,25-8,20)  Р = 0,001 | | 7,05  (6,09-8,03) | | 7,11  (6,30-8,15)  Р4-5 = 0,22 | | 7,14  (6,22-8,32)  Р4-6 = 0,46 |
| Галектин-3, мкг/л | 4,36  (0,98-9,37) | | 18,92  (14,25-23,15)  Р = 0,001 | | 19,03  (15,80-  23,96) | | 18,54  (14,10-  21,20)  Р4-5 = 0,01 | | 16,99  (13,77-19,20)  Р4-6 = 0,01 |
| Остеопроте-герин, пг/мл | 312,4  (101,6-  525,4) | | 5544,3  (5306,4-5782,1)  Р = 0,001 | | 5700,3  (5081,4-6288,5) | | 5690,5  (5211,3-5902,8)  Р4-5 = 0,42 | | 5133,1  (4918,9-5452,0)  Р4-6 = 0,26 |
| Остеопонтин, нг/мл | 21,2  (12,5-32,8) | | 99,5  (57,7-142,7)  Р = 0,001 | | 103,6  (76,3-148,6) | | 92,3  (51,6-136,5)  Р4-5 = 0,06 | | 88,4  (44,9-124,8)  Р4-6 = 0,046 |
| Адипонек-тин, мкг/мл | 5,28  (1,96-9,13) | | 10,61  (4,83-17,35)  Р = 0,001 | | 13,22  (8,90-19,20) | | 10,50  (5,10-14,80)  Р4-5 = 0,01 | | 9,10  (3,40-14,30)  Р4-6 = 0,86 |
| CD14+ CD309+,  клітин/мкдL | 0,426  (0,370-  0,574) | | 0,296  (0,225-0,351)  Р = 0,001 | | 0,236  (0,202-  0,325) | | 0,287  (0,226-0,362)  Р4-5 = 0,01 | | 0,325  (0,233-0,407)  Р4-6 = 0,001 |
|  | | | | | | | | | |
| *Продовж. табл. 3.3* | | | | | | | | | |
| 1 | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 |
| CD14+СD309+Tie-2+, клітин/мкл | 0,0465  (0,0253-0,0710) | | 0,032  (0,025-  0,410)  Р = 0,001 | | 0,030  (0,021-0,403) | | 0,032  (0,024-  0,450)  Р4-5 = 0,001 | | 0,036  (0,019-  0,465)  Р4-6 = 0,26 |

Необхідно відзначити, що за рівнем гемоглобіну всіх хворі на ХСН не відрізнялися від здорових осіб. Однак пацієнті зі зниженою ФВ ЛШ мали нижчий рівень гемоглобіну, ніж хворі із середньою та збереженою ФВ ЛШ. Навпаки, рівень глюкози натще та глікозильованого гемоглобіну у здорових осіб був меншим за такий, що спостерігався у хворих з ХСН. Разом із цим, формування систолічної дисфункції міокарда у пацієнтів із ХСН призводило до зниження рівнів обох біомаркерів в порівнянні із такими, що спостерігалися у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ.

Рівень креатиніну був статистично значуще вищим при маніфестації ХСН у порівнянні із здоровими особами. Проте лише у хворих із зниженою ФВ ЛШ креатинін крові був вірогідно вищим за такий, що був визначений у осіб із середньою та збереженою ФВ ЛШ.

Дисліпідемія із підвищенням рівнів загального холестерину, ХС ЛПНЩ та зниженням ХС ЛПВЩ є феноменом, який спостерігався у багатьох хворих з ХСН. Однак достовірні зміни у концентраціях фракцій ліпідів були визначені лише у хворих на ХСН із ФВ ЛШ < 40%.

У цілому, пацієнти із ХСН мали недостовірне збільшення концентрації сечової кислоти у порівнянні зі здоровими особами, але серед осіб із різними фенотипами дисфункції ЛШ рівень сечової кислоти був найвищим у хворих із ФВ ЛШ < 40%. Близькі дані були отримані при визначенні NT-proМНУП, галектину-3 та вч-СРП. Кількість клітин з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+СD309+Tie-2+, була значно нижче (P = 0,001) у хворих на ХСН у порівнянні із здоровими особами. У когорті пацієнтів із зниженою ФВ ЛШ дефіцит циркулюючих ангіогенних прогеніторних клітин був найбільший серед усіх хворих на ХСН.

У табл. 3.4 наведено загальну характеристику медикаментозного лікування у хворих з ХСН, залучених у дослідження. Аналіз отриманих результатів показав, що усі хворі з ХСН незалежно від фенотипу ХСН отримували терапію одним з блокаторів ренін-ангіотензинової системи: інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів до ангіотензину-ІІ.

*Таблиця 3.4*

**Перелік лікарських засобів для лікування хворих на ХСН, які залучені у дослідження**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Лікарські засоби | Усі хворі  на ХСН  (n = 388) | Хворі на ХСН | | |
| ФВ ЛШ  < 40%  (n=85) | ФВ ЛШ  40-49  (n = 125) | ФВ ЛШ 50-59  (n = 178) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ІАПФ або АРА,  n (%) | 388  (100) | 85  (100) | 125 (100)  Р3-4 = 1,00 | 178 (100)  Р3-5 = 1,00 |
| Ацетилсаліцилова кислота, n (%) | 303  (78,1) | 63  (74,1) | 96 (76,8)  Р3-4 = 0,98 | 144 (80,8)  Р3-5 < 0,05 |
| Інші антиагреган-ти, n (%) | 85  (21,9) | 22  (26,9) | 29 (23,2)  Р3-4 = 0,96 | 34 (19,2)  Р3-5 < 0,001 |
| Бета-адрено-блокатори, n (%) | 319  (82,2) | 68  (80,0) | 104 (83,2)  Р3-4 = 0,98 | 147 (82,6)  Р3-5 = 0,94 |
| Блокатори повіль-них кальцієвих каналів, n (%) | 64  (16,5%) | 0  (0%) | 15 (12,0)  Р3-4 < 0,001 | 49 (27,5)  Р3-5 < 0,001 |
| Івабрадин,  n (%) | 114  (29,4) | 42  (49,4) | 31 (24,8)  Р3-4 < 0,001 | 41 (23,0)  Р3-5 < 0,001 |
| *Продовж. табл. 3.4* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Антагоністи мінерало-кортикоїдних рецепторів, n (%) | 134  (34,5) | 82  (96,5) | 32  (25,6)  Р3-4 < 0,001 | 20  (11,2)  Р3-5 < 0,001 |
| Петльові діуретики, n (%) | 324  (83,5) | 85  (100) | 99  (79,2)  Р3-4 < 0,001 | 140  (78,7)  Р3-5 < 0,001 |
| Статини, n (%) | 288  (70,6) | 68  (80,0) | 94 (75,2)  Р3-4 = 0,64 | 126 (70,8)  Р3-5 = 0,05 |
| Метформін, n (%) | 46  (11,9) | 15  (17,6) | 8 (6,4)  Р3-4 = 0,04 | 23 (12,9)  Р3-5 = 0,01 |
| Інші антидіабетичні препарати, n (%) | 21  (5,4) | 4  (4,7) | 7 (5,6)  Р3-4 = 0,96 | 10 (5,6)  Р3-5 = 0,96 |

Крім того, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон або еплеренон) призначалися у 34,5% випадків. При цьому майже усі хворі на ХСН із зниженою ФВ ЛШ отримували антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів додатково до інших блокаторів РАС. Хворі із середньою та збереженою ФВ ЛШ отримували цей клас лікарських засобів у 25,6% та 22,2% випадків відповідно (P < 0,001).

Антиагреганти призначалися всім хворим на ХСН, але ацетилсаліцилова кислота була призначена у 78,1% випадків, а інші антиагреганти призначались значно рідше (21,9%). Звертає на себе увагу той факт, що хворі зі збереженою ФВ ЛШ достовірно частіше лікувалися ацетилсаліциловою кислотою, тоді як інші антиагреганти (переважно клопідогрель) призначались особам із зниженою ФВ ЛШ.

Співвідношення хворих на ХСН, які лікувалися бета-адреноблокаторами, було майже однаковим у когортах із різними фенотипами ХСН. При цьому блокатори повільних кальцієвих каналів (переважно амлодипін) призначалися додатково із метою досягнення цільового рівня АТ у хворих із збереженою ФВ ЛШ. Навпаки, в осіб із зниженою ФВ ЛШ цей клас лікарських засобів взагалі не застосовувався.

Додаткове призначення івабрадину здійснювалося із метою поліпшення контролю за ЧСС майже у 30% хворих на ХСН. Проте співвідношення пацієнтів, які отримували таке лікування, було найбільшим серед осіб із зниженою ФВ ЛШ, тоді як кількість осіб, які потребували додаткового призначення івабрадину, в когортах із середньою і збереженою ФВ ЛШ вірогідно не відрізнялась.

Петльові діуретики призначалися всім хворим із персистенцією рідини незалежно від фенотипу ХСН. Проте всі хворі із ФВ ЛШ < 40% мали необхідність у досягненні еуволемічного стану за допомогою петльових діуретиків. Навпаки, потреба у призначенні цього класу препаратів у хворих на ХСН із середньою і збереженою ФВ ЛШ була значно нижчою та складала 79,2% і 78,7% відповідно (P = 0,98).

Статини призначалися у 70,6% випадків, при цьому кількість хворих, які потребували такого підходу із метою контролю за дисліпідемією, у пацієнтів із різними фенотипами ХСН суттєво не відрізнялася між собою.

Хворі на ХСН із супутнім цукровим діабетом 2 типу отримували антидіабетичні засоби, переважно метформін (11,9%) і сітагліптин (5,4%). Пацієнти, що лікувалися інсуліном, у досліджувану групу не включалися. Вірогідних розбіжностей між когортами хворих із різними фенотипами ХСН за частотою призначення антидіабетичних засобів не встановлено.

У подальшому було виконано аналіз внутрішньої асоціації різних факторів ризику, демографічних особливостей, кардіогемодинамічних показників, біомаркерів і типів медикаментозного втручання в різних когортах осіб, які залучені до дослідження. У здорових осіб не знайдено достатньої двосторонньої асоціації між віком, статтю, ШКФ, фракціями ліпідів, глюкозою натще, NT-proМНУП, остеопонтином, остеопротегерином, галектином-3, вч-CРП та кількістю циркулюючих CD14+CD309+ клітин, CD14+СD309+Tie-2+ клітин. Однак у здорових осіб існували значні асоціації між кількістю циркулюючих ЕПК та палінням (r = -0,32; P = 0,001 та r = -0,34; P = 0,001 відповідно). Крім того, паління позитивно корелювало із рівнями галектину-3 (r = 0,36; P = 0,001) та вч-СРП (r = 0,32; P = 0,001). Додатково існувала слабка негативна асоціація між ІМТ і рівнем NT-proМНУП (r = -0,28; P = 0,012).

У когорті хворих на ХСН із зниженою ФВ ЛШ було встановлено асоціацію між ФК ХСН за NYHA і рівнем NT-proМНУП (r = 0,57, P = 0,001), остеопротегерином (r = 0,32; P = 0.001), остеопонтином (r = 0,33, P = 0,001), сечовою кислотою (r = 0,27, P = 0,001), рівнем вч-СРП (r = 0,26, P = 0,001), ШКФ (r = -0,29; P = 0,001), ІМТ (r = -0,22; P = 0,001), кількістю циркулюючих клітин з імунним фенотипом CD14+CD309+ (r = -0,30; P = 0,003) та CD14+СD309+Tie-2+ клітини (r = -0,25; P = 0,001).

Додатково встановлено асоціацію між цукровим діабетом і рівнем NT-pro-МНУП (r = 0,46, P = 0,001), кількістю циркулюючих клітин із імунним фенотипом CD14+CD309+ (r = -0,34; P = 0,003) та CD14+СD309+Tie-2+ клітини (r = -0,33; P = 0,001), рівнем вч-СРП (r = 0,33, P = 0,001), ІМТ (r = 0,32; P = 0,001), ШКФ (r = -0,32; P = 0,001), остеопротегерином (r = 0,30; P = 0,001), остеопонтином (r = 0,30, P = 0,001), сечовою кислотою (r = 0,26, P = 0,001).

Знайдено асоціацію між ІР та кількістю циркулюючих клітин з імунним фенотипом CD14+CD309+ (r = -0,62; P = 0,001) та CD14+СD309+Tie-2+ клітини (r = -0,70; P = 0,001), рівнем галектину-3 (r = 0,54; P = 0,002) та NT-proМНУП (r = 0,54; P = 0,001), остеопротегерином (r = 0,40; P = 0,001), остеопонтином (r = 0,38, P = 0,001), сечовою кислотою (r = 0,36, P = 0,001), вч-СРП (r = 0,33, P = 0,001), ІМТ (r = -0,28; P < 0,05), віком (r = 0,23, P = 0,001) та палінням (r = 0,22, P < 0,05).

Встановлено асоціацію між галектином-3 у сироватці крові та ФК ХСН за NYHA (r = 0,37, P = 0,001), остеопротегерином (r = 0,33; P = 0,001), кількістю циркулюючих клітин з ф імунним фенотипом CD14+CD309+ (r = -0,28 P = 0,003) та CD14+СD309+Tie-2+ клітини (r = -0,23; P = 0,001), ШКФ (r = -0,23; P = 0,001); гемоглобіном (r = -0,21; P = 0,001). Крім того, рівень NT-proМНУП позитивно асоціювався з остеопонтином (r = 0,43, P = 0,001), сечовою кислотою (r = 0,23, P = 0,001) і негативно – з ФВ ЛШ (r = -0,43, P = 0,001), ШКФ (r = 0,28; P = 0,001), ІМТ (r = -0,25; P = 0,001).

У хворих на ХСН із середньою ФВ ЛШ встановлено асоціацію між ФК ХСН за NYHA і рівнем NT-proМНУП (r = 0,56, P < 0,001), остеопонтином (r = 0,38, P = 0,002), остеопротегерином (r = 0,37; P = 0,002), сечовою кислотою (r = 0,32, P = 0,003), рівнем вч-СРП (r = 0,29, P < 0,001), ШКФ (r = -0,30; P = 0,016), субклінічним гіпотиреозом (r = 0,27, P < 0,05), креатиніном (r = 0,28, P < 0,05), ІМТ (r = -0,24; P < 0,001), кількістю циркулюючих клітин з імунним фенотипом CD14+CD309+ (r = -0,32; P = 0,003) та CD14+СD309+Tie-2+ клітини (r = -0,30; P < 0,001).

Додатково встановлено асоціацію між цукровим діабетом та ІМТ (r = 0,40; P = 0,001), рівнем NT-proМНУП (r = 0,42, P = 0,001), кількістю циркулюючих клітин з імунним фенотипом CD14+CD309+ (r = -0,32; P = 0,012) та CD14+СD309+Tie-2+ клітини (r = -0,34; P = 0,001), рівнем вч-СРП (r = 0,31, P = 0,001), ШКФ (r = -0,32; P = 0,001), остеопротегерином (r = 0,30; P = 0,001), остеопонтином (r = 0,30, P = 0,001), сечовою кислотою (r = 0,28, P = 0,001).

В цій когорті хворих було знайдено асоціацію між ІР та рівнім NT-proМНУП (r = 0,52; P = 0,001), кількістю циркулюючих клітин з імунними фенотипами CD14+CD309+ (r = -0,52; P = 0,001) та CD14+СD309+Tie-2+

(r = -0,50; P = 0,001), галектином-3 (r = 0,48; P = 0,001), остеопротегерином (r = 0,44; P = 0,001), остеопонтином (r = 0,36, P = 0,001), сечовою кислотою (r = 0,32, P = 0,001), рівнем вч-СРП (r = 0,30, P = 0,001).

У хворих на ХСН із середньою ФВ ЛШ встановлено асоціацію між галектином-3 у сироватці крові та ФК ХСН за NYHA (r = 0,34, P = 0,001), кількістю циркулюючих клітин з фенотипом CD14+CD309+ (r = -0,30; P = 0,003) та CD14+СD309+Tie-2+ клітини (r = -0,30; P = 0,001), остеопротегерином (r = 0,32; P < 0,01), ШКФ (r = -0,32; P = 0,001); гемоглобіном (r = -0,25; P = 0,001). Крім того, рівень NT-proМНУП позитивно асоціювався з остеопонтином (r = 0,43, P < 0,01), сечовою кислотою (r = 0,25, P < 0,05) і негативно - з ФВ ЛШ (r = -0,46, P = 0,001), ШКФ (r = -0,32; P = 0,001), ІМТ (r = -0,24; P = 0,001).

У хворих на ХСН із збереженою ФВ ЛШ встановлено асоціацію між ФК ХСН за NYHA та рівнем NT-proМНУП (r = 0,51, P = 0,001), остеопротегерином (r = 0,30; P = 0,001), остеопонтином (r = 0,30, P = 0,001), кількістю циркулюючих клітин з імунним фенотипом CD14+CD309+ (r = -0.33; P = 0,003) та CD14+СD309+Tie-2+ клітини (r = -0,29; P = 0,003), сечовою кислотою (r = 0,30, P = 0,001), субклінічним гіпотиреозом (r = 0,30, P = 0,012), рівнем вч-СРП (r = 0,29, P = 0,001), гемоглобіном (r = 0,27, P = 0,001), ШКФ (r = -0,27; P = 0,001), ІМТ (r = -0,25; P = 0,001).

В цій когорті хворих встановлено асоціацію між галектином-3 та цукровим діабетом 2 типу (r = 0,26; P = 0,001), остеопротегерином (r = 0,23; P = 0,002), кількістю клітин з імунними фенотипами CD14+CD309+ (r = -0,32; P = 0,001) та CD14+СD309+Tie-2+ (r = -0,29; P = 0,001).

Циркулюючий рівень NT-proМНУП позитивно асоціювався із ФК ХСН за NYHA (r = 0,36, P = 0,002), остеопротегерином (r = 0,23; P = 0,001) і негативно – з ФВ ЛШ (r = -0,28, P = 0,001), кількістю CD14+CD309+ клітин (r = -0,26, P = 0,003), ожирінням (r = -0,24, P = 0,001).

У хворих із збереженою ФВ ЛШ встановлено асоціацію між ІР та рівнем галектину-3 (r = 0,52; P = 0,002) і NT-proМНУП (r = 0,46; P = 0,001), остеопротегерином (r = 0,44; P = 0,001), кількістю циркулюючих клітин з імунним фенотипом CD14+CD309+ (r = -0,42; P = 0,001) та CD14+СD309+Tie-2+ клітини (r = -0,40; P = 0,001), остеопонтином (r = 0,36, P = 0,001), вч-СРП (r = 0,33, P = 0,001), сечовою кислотою (r = 0,32, P = 0,001), ІМТ (r = -0,32; P < 0,05), віком (r = 0,28, P = 0,01) та палінням (r = 0,23, P < 0,05).

Крім того, вч-CРП суттєво поєднувався із цукровим діабетом 2 типу (r = 0,32; P = 0,001), ІР (r = 0,26; P = 0,001), сечовою кислотою (r = 0,24; P = 0,001), субклінічним гіпотиреозом (r = 0,27; P = 0,001) та ожирінням (r = 0,28; P = 0,001). Необхідно відзначити, що ніяких асоціацій між вмістом біомаркерів (включаючи кількість EPC) з ліками, що застосовуються не виявлено.

Результати уніваріантного і мультиваріантного покрокового логістичного регресійного аналізу щодо асоціації факторів ризику, кардіогемодинамічних показників, біомаркерів із фенотипом ХСН представлені в табл. 3.5.

*Таблиця 3.5*

**Величини асоціативних зв’язків між факторами ризику, кардіогемодинамічними показниками, біомаркерами з фенотипом ХСН. Результати уніваріантного та мультиваріантного покрокового log-регресійного аналізу**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанси | Уніваріантний логістичний  регресійний аналіз | | | Мультиваріантний логістичний  регресійний аналіз | | |
| R2 | коефіцієнт B | P | R2 | коефіцієнт B | P |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Залежна відміна: фенотип ХСН із збереженою ФВ ЛШ | | | | | | |
| Післяінфарктний кардіосклероз | 0,19 | 3,77 | 0,001 | 0,17 | 2,05 | 0,012 |
| АГ | 0,06 | 0,48 | 0,52 | – | | |
| Остеопонтин | 0,08 | 0,19 | 0,44 | – | | |
| Остеопротегерин | 0,05 | 0,135 | 0,26 | – | | |
| Ожиріння | 0,27 | 9,23 | 0,001 | 0,22 | 8,97 | 0,001 |
| ІР | 0,14 | 2,15 | 0,042 | 0,12 | 4,12 | 0,11 |
| ШКФ | 0,053 | -0,017 | 0,18 | – | | |
| Цукровий діабет | 0,26 | 11,92 | 0,003 | 0,26 | 9,54 | 0,001 |
| Субклінічний гіпотиреоз | 0,12 | 2,08 | 0,044 | 0,10 | 3,15 | 0,05 |
| *Продовж. табл. 3.5* | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Гемоглобін | 0,04 | -0,036 | 0,56 | – | | |
| вч-CРП | 0,073 | 0,98 | 0,044 | 0,057 | 0,54 | 0,12 |
| NT-proМНУП | 0,19 | 6,24 | 0,001 | 0,11 | 5.12 | 0,046 |
| Галектин-3 | 0,09 | 3,15 | 0,001 | 0,67 | 2.97 | 0,012 |
| CD14+CD309+ клітини | 0,096 | -1,47 | 0,003 | 0,058 | -2,14 | 0,001 |
| CD14+СD309+ Tie-2+ клітини | 0,084 | -2,55 | 0,001 | 0,044 | -1,06 | 0,028 |
| Залежна відміна: фенотип ХСН із зниженою ФВ ЛШ | | | | | | |
| Післяінфарктний кардіосклероз | 0,28 | 9,15 | 0,001 | 0,24 | 7,34 | 0,001 |
| АГ | 0,06 | 0,54 | 0,48 | – | | |
| Остеопонтин | 0,12 | 1,58 | 0,046 | 0,10 | 1,26 | 0,05 |
| Остеопротегерин | 0,09 | 1,12 | 0,052 | – | | |
| Ожиріння | 0,26 | 8,66 | 0,001 | 0,26 | 8,52 | 0,002 |
| ІР | 0,19 | 2,60 | 0,01 | 0,17 | 3,90 | 0,01 |
| ШКФ | 0,80 | -0,02 | 0,08 | – | | |
| Цукровий діабет | 0,30 | 12,40 | 0,001 | 0,24 | 11,40 | 0,002 |
| Субклінічний гіпотиреоз | 0,16 | 3,15 | 0,042 | 0,14 | 1,08 | 0,06 |
| Гемоглобін | 0,06 | -0,09 | 0,06 | – | | |
| вч-CРП | 1,03 | 2,10 | < 0,05 | 0,99 | 1,56 | < 0,05 |
| NT-proМНУП | 1,90 | 8,80 | 0,001 | 1,88 | 6,82 | 0,001 |
| Галектин-3 | 1,53 | 4,26 | 0,001 | 1,27 | 3,44 | 0,001 |
| Адипонектин | 1,01 | 1,28 | < 0,05 | 0,63 | 1,12 | 0,056 |
| CD14+CD309+ клітини | 1,85 | -2,90 | 0,001 | 1,50 | -2,74 | 0,001 |
| *Продовж. табл. 3.5* | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| CD14+СD309+ Tie-2+ клітини | 1,84 | -3,88 | 0,001 | 1,94 | -3,35 | 0,002 |

Як свідчать отримані дані, незалежними предикторами формування фенотипу ХСН із збереженою ФВ ЛШ (ФВ ЛШ 50-59% проти об’єднаної когорти хворих із зниженою та середньою ФВ ЛШ) стали перенесений інфаркт міокарда, ожиріння, ІР, цукровий діабет, субклінічний гіпотиреоз, вч-CРП, NT-proМНУП, галектин-3, кількість ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+СD309+ Tie-2+. Незалежними предикторами формування фенотипу ХСН із зниженою ФВ ЛШ (ФВ ЛШ < 40% проти об’єднаної когорти хворих зі збереженою та середньою ФВ ЛШ) стали післяінфарктний кардіосклероз, рівень остеопонтину, ожиріння, ІР, цукровий діабет, вч-CРП, NT-proМНУП, галектин-3, кількість ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+СD309+Tie-2+.

Результати регресійного аналізу за методом Кокса із визначенням ВШ щодо виникнення фенотипу ХСН зі зниженою ФВ ЛШ (проти збереженої та середньої ФВ ЛШ) подано в табл. 3.6.

Як свідчать вказані дані, незалежними предикторами розвитку фенотипу зі зниженою ФВ ЛШ при ХСН є NT-proМНУП (ВШ=1,08 на кожні 400 пг/мл; (Р = 0,001), галектин-3 (ВШ = 1,05 на кожні 3,0 нг/мл; Р = 0,012), наявність післяінфарктного кардіосклерозу (ВШ = 1,06; Р = 0,02), інсулінорезистентності (ВШ = 1,04; Р = 0,044) та цукрового діабету 2 типу (ВШ = 1,03; Р < 0,05), остеопротегерин (ВШ = 1,09 на кожні 325 пг/мл, Р = 0,042), дефіцит ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+ (ВШ = 1,04; Р < 0,05) та CD14+СD309+Tie-2+ (ВШ = 1,02; Р < 0,05).

*Таблиця 3.6*

**Величини прогностичних показників визначених факторів відносно виникнення фенотипу ХСН із зниженою ФВ ЛШ (проти збереженої та середньої ФВ ЛШ). ( за методом Кокса)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанси | | Уніваріантна модель | | | | | Мультиваріантна модель | | | | |
| ВШ | 95% ДI | | P | | ВШ | | 95% ДI | | P |
| 1 | | 2 | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 |
| NT-proМНУП, на кожні  400 пг/мл | | 1,12 | 1,06-1,27 | | 0,001 | | 1,08 | | 1,03-1,12 | | 0,001 |
| Галектин-3, на кожні  3,0 нг/мл | | 1,08 | 1,03-1,12 | | 0,002 | | 1,05 | | 1,02-1,09 | | 0,012 |
| Післяінфарктний кардіосклероз (наявність проти відсутності) | | 1,09 | 1,04-1,16 | | 0,001 | | 1,06 | | 1,02-1,11 | | 0,02 |
| Цукровий діабет 2 типу (наявність проти відсутності) | | 1,04 | 1,01-1,09 | | 0,024 | | 1,03 | | 1,01-1,05 | | < 0,05 |
| Ожиріння (наявність проти відсутності) | | 1,03 | 1,00-1,07 | | 0,16 | | – | | | | |
| ІР (наявність проти відсутності) | | 1,05 | 1,02-1,09 | | 0,002 | | 1,04 | 1,01-1,09 | | 0,044 | |
| Остеопонтин, на кожні  65 нг/мл | | 1,08 | 1,03-1,16 | | 0,036 | | 1,12 | 1,00-1,21 | | 0,06 | |
| Остеопротегерин,на кожні 325 пг/мл | | 1,10 | 1,02-1,18 | | 0,012 | | 1,09 | 1,02-1,15 | | 0,042 | |
| Адипонектин, на кожні  3,5 мкг/мл | | 1,02 | 1,00-1,04 | | 0,22 | | – | | | | |
| *Продовж. табл. 3.6* | | | | | | | | | | | |
| 1 | | 2 | 3 | | 4 | 5 | | 6 | | 7 | |
| вч-СРП, на кожні 1 мг/л | | 1,06 | 1,02-1,11 | | 0,038 | 1,05 | | 1,01-1,10 | | 0,052 | |
| CD14+CD309+ клітини | 1,04 | | 1,01-1,08 | 0,044 | | 1,04 | | 1,02-1,06 | | < 0,05 | |
| CD14+СD309+ Tie-2+ клітини | 1,03 | | 1,01-1,05 | 0,042 | | 1,02 | | 1,01-1,04 | | < 0,05 | |

Після корегування розрахунків за виключенням цукрового діабету та ожиріння, які мають досить варіабельний вплив на рівні біомаркерів біомеханічного стресу, незалежними предикторами виникнення систолічної дисфункції міокарда залишились післяінфарктний кардіосклероз (ВШ = 1,16; Р = 0,001), NT-proМНУП (ВШ = 1,12 на кожні 400 пг/мл; Р = 0,001), галектин-3 (ВШ = 1,09 на кожні 3,0 нг/мл; Р = 0,001), ІР (ВШ = 1,05; Р = 0,001), остеопротегерин (ВШ = 1,12 на кожні 325 пг/мл; Р = 0,001) та дефіцит ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+ (ВШ = 1,04; Р < 0,05) (табл. 3.7).

*Таблиця 3.7*

**Величини прогностичних показників визначених факторів відносно виникнення фенотипу ХСН із зниженою ФВ ЛШ (проти збереженої та середньої ФВ ЛШ). (за корегованим методом Кокса**

**за варіансами цукровий діабет 2 типу та ожиріння)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанси | Уніваріантна модель | | | Мультиваріантна модель | | | |
| ВШ | 95% ДI | P | ВШ | 95% ДI | | P |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | 7 |
| NT-proМНУП, на кожні 400 пг/мл | 1,19 | 1,10-1,32 | 0,001 | 1,12 | 1,09-1,15 | | 0,001 |
| *Продовж. табл. 3.7* | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | 7 |
| Галектин-3, на кожні 3,0 нг/мл | 1,10 | 1,03-1,18 | 0,001 | 1,09 | 1,01-1,18 | | 0,001 |
| Післяінфарктний кардіосклероз (наявність проти відсутності) | 1,16 | 1,09-1,22 | 0,001 | 1,16 | 1,10-1,20 | | 0,001 |
| ІР (наявність проти відсутності) | 1,07 | 1,03-1,08 | 0,003 | 1,05 | 1,03-1,08 | | 0,001 |
| Остеопонтин, на кожні 65 нг/мл | 1,05 | 1,00-1,09 | 0,18 | – | | | |
| Остеопротегерин, на кожні  325 пг/мл | 1,13 | 1,04-1,212 | 0,002 | 1,12 | 1,06-1,19 | | 0,002 |
| Адипонектин, на кожні  3,5 мкг/мл | 1,02 | 1,00-1,04 | 0,28 | – | | | |
| вч-СРП, на кожні 1 мг/л | 1,04 | 1,01-1,07 | < 0,01 | 1,03 | | 1,00-1,05 | 0,054 |
| CD14+CD309+ клітини | 1,06 | 1,02-1,10 | < 0,01 | 1,04 | | 1,02-1,08 | < 0,05 |
| CD14+СD309+ Tie-2+ клітини | 1,05 | 1,03-1,07 | < 0,02 | 1,02 | | 1,00-1,05 | 0,056 |

За виключенням трьох варіанс (цукровий діабет, ожиріння, ІР), незалежними предикторами виникнення фенотипу із зниженою ФВ ЛШ залишаються післяінфарктний кардіосклероз (ВШ = 1,15; Р = 0,001), NT-proМНУП (ВШ = 1,15 на кожні 400 пг/мл; Р = 0,001), галектин-3 (ВШ = 1,05 на кожні 3,0 нг/мл; Р < 0,01), остеопротегерин (ВШ = 1,10 на кожні 325 пг/мл; Р = 0,001) та дефіцит ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+ (ВШ = 1,04; Р < 0,05) (табл. 3.8).

*Таблиця 3.8*

**Величини прогностичних показників визначених факторів відносно виникнення фенотипу ХСН із зниженою ФВ ЛШ (проти збереженої та середньої ФВ ЛШ). (за корегованим методом Кокса за варіансами цукровий діабет 2 типу, ожиріння та інсулінорезистентність)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанси | Уніваріантна модель | | | Мультиваріантна модель | | |
| ВШ | 95% ДI | P | ВШ | 95% ДI | P |
| NT-proМНУП, на кожні 400 пг/мл | 1,18 | 1,11-1,30 | 0,001 | 1,15 | 1,11-1,19 | 0,001 |
| Галектин-3, на кожні 3,0 нг/мл | 1,08 | 1,02-1,15 | < 0,01 | 1,05 | 1,01-1,09 | < 0,01 |
| Післяінфарктний кардіосклероз (наявність проти відсутності) | 1,16 | 1,10-1,21 | 0,001 | 1,15 | 1,10-1,20 | 0,001 |
| Остеопонтин, на кожні  65 нг/мл | 1,03 | 1,00-1,05 | 0,44 | – | | |
| Остеопротегерин, на кожні  325 пг/мл | 1,09 | 1,02-1,6 | 0,001 | 1,10 | 1,04-1,17 | 0,001 |
| вч-СРП, на кожні 1 мг/л | 1,04 | 1,00-1,06 | 0,10 | – | | |
| CD14+CD309+ клітини | 1,06 | 1,02-1,10 | < 0,01 | 1,04 | 1,02-1,08 | < 0,05 |
| CD14+СD309+Tie-2+ клітини | 1,02 | 1,00-1,04 | 0,08 | – | | |

Зіставлення предикторної цінності визначених факторів відносно виникнення фенотипу ХСН із зниженою ФВ ЛШ (проти збереженої та середньої ФВ ЛШ) надане у табл. 3.9. Оскільки наявність післяінфарктного кардіосклерозу є найпростішим методом прогнозування виникнення систолічної дисфункції міокарда, який є рекомендованим сучасними клінічними настановами, саме цей предиктор був відібраний як стандартна модель. Як свідчать отримані дані, серед усіх сформованих прогностичних моделей Модель 13 (Стандартна модель + NT-proМНУП + дефіцит ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+) та Модель 15 (Стандартна модель + NT-proМНУП + галектин-3 + остеопротегерин + дефіцит ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+) виявилися найбільш потужними відносно предикторної цінності щодо виникнення систолічної ХСН. Оскільки Модель 15 включає більше число факторів і не відрізняється за своєю предикторною цінністю від Моделі 13, саме остання може розглядатися як оптимальна з точки зору мінімізації кількості предикторів, які потребують подальшого вивчення.

Таким чином, на підставі зіставлення клінічних даних, серцево-судинних факторів ризику та біомаркерів встановлено, що модель, яку побудовано на комбінації стандартної моделі + NT-proМНУП + дефіцит CD14+CD309+ клітин, демонструє найкраще дискримінаційне значення і надійність для прогнозування виникнення найбільш прогностично несприятливого фенотипу ХСН – систолічної дисфункції міокарда із ФВ ЛШ < 40%.

*Таблиця 3.9*

**Зіставлення предикторної значущості визначених прогностичних факторів відносно виникнення фенотипу ХСН із зниженою**

**ФВ ЛШ (проти збереженої та середньої ФВ ЛШ)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Прогностичні моделі | ВШ | 95% ДI | P | AUC | 95% ДI | P |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Модель 1: Стандартна модель = наявність післяінфарктного кардіосклерозу | 1,05 | 1,02-1,08 | 0,001 | 0,62 | 0,59- 0,66 | 0,044 |
| Модель 2: NT-proМНУП | 1,08 | 1,03- 1,12 | 0,001 | 0,68 | 0,61- 0,74 | 0,012 |
| Модель 3: Стандартна модель + NT-proМНУП | 1,11 | 1,06- 1,17 | 0,001 | 0,71 | 0,65- 0,79 | 0,001 |
| *Продовж. табл. 3.9* | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Модель 4: Галектин-3 | 1,06 | 1,02- 1,11 | 0,02 | 0,69 | 0,63- 0,76 | 0,016 |
| Модель 5: Стандартна модель + галектин-3 | 1,12 | 1,05- 1,21 | 0,001 | 0,73 | 0,64- 0,81 | 0,001 |
| Модель 6: NT-proМНУП + галектин-3 | 1,10 | 1,04- 1,17 | 0,001 | 0,70 | 0,63- 0,76 | 0,001 |
| Модель 7: Стандартна модель + NT-proМНУП + галектин-3 | 1,17 | 1,10- 1,25 | 0,001 | 0,81 | 0,69- 0,93 | 0,001 |
| Модель 8: остеопротегерин | 1,06 | 1,03- 1,09 | 0,044 | 0,70 | 0,64- 0,76 | < 0,05 |
| Модель 9: Стандартна модель + остеопротегерин | 1,11 | 1,05- 1,19 | 0,01 | 0,73 | 0,64- 0,81 | 0,001 |
| Модель 10: Стандартна модель + NT-proМНУП + остеопротегерин | 1,15 | 1,06- 1,22 | 0,02 | 0,78 | 0,65- 0,88 | 0,01 |
| Модель 11: Стандартна модель + NT-proМНУП + остеопротегерин + галектин-3 | 1,14 | 1,06- 1,20 | 0,044 | 0,75 | 0,69- 0,82 | 0,02 |
| Модель 11: дефіцит ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+ | 1,15 | 1,09- 1,22 | 0,01 | 0,77 | 0,68- 0,84 | 0,01 |
| Модель 12: Стандартна модель + дефіцит ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+ | 1,17 | 1,11- 1,24 | 0,001 | 0,82 | 0,70- 0,92 | 0,001 |
| *Продовж. табл. 3.9* | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Модель 13: Стандартна модель + NT-proМНУП + дефіцит ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+ | 1,24 | 1,10- 1,35 | 0,001 | 0,89 | 0,71- 0,96 | 0,001 |
| Модель 14: Стандартна модель + NT-proМНУП + галектин-3 + дефіцит ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+ | 1,19 | 1,12- 1,25 | 0,001 | 0,84 | 0,71- 0,94 | 0,001 |
| Модель 15: Стандартна модель + NT-proМНУП + галектин-3 + остеопротегерин + дефіцит ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+ | 1,25 | 1,12- 1,38 | 0,001 | 0,88 | 0,72- 0,95 | 0,001 |

3.2 Взаємозв’язок важкості ХСН із кардіоваскулярними факторами ризику та біомаркерами біомеханічного стресу, кардіоваскулярного ремоделювання, фіброзу, системного запалення, ендотеліальної дисфункції

Розподіл пацієнтів в залежності від ФК ХСН подано в табл. 3.10. Як видно з табл. 3.10, серед осіб з асимптомною ХСН і ХСН II-IV ФК не виявлено істотних розходжень за віковими і гендерними ознаками, величинами ІМТ, ШКФ. Кількість хворихіз наявністю передчасної ІХС в анамнезі також носила зіставний характер в обох когортах пацієнтів. Водночас у осіб з маніфестною ХСН достовірно частіше спостерігається АГ і гіперліпідемія, ніж у хворих з асимптомною ХСН (72,7% проти 61,0% і 43,2% проти 32,9% відповідно). Частота реєстрації цукрового діабету 2 типу у пацієнтів обох когорт становила 38,6% і 35,4% (Р = 0,06). У той же час прихильність до терапії відмічається у кілька разів частіше в осіб з маніфестною ХСН.

*Таблиця 3.10*

**Загальна характеристика пацієнтів із ХСН в залежності від важкості ХСН**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Здорові особи  (n = 25) | Хворі на ХСН | | |
| у цілому по групі  (n = 388) | ХСН I ФК  (n = 64) | ХСН IІ-IV ФК  (n = 324) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Вік, роки | 54,85 ± 5,20 | 56,13 ± 7,80  P = 0,44 | 57,20 ± 6,70 | 59,50 ± 7,30 |
| Чоловіча стать, n (%) | 14  (56,0) | 201  (51,8)  P = 0,24 | 29  (65,9) | 57  (52,3) |
| АГ, n (%) | – | 223  (57,5) | 46  (72,7) | 177 (54,6)\*\* |
| Дисліпідемія, n (%) | – | 288  (70,6) | 28  (43,2) | 260 (80,4)\*\* |
| Цукровий діабет 2 типу, n (%) | – | 46  (11,9) | 28  (38,6) | 18  (5,6)\*\* |
| Обтяжливий сімейний анамнез щодо ІХС,  n (%) | 2  (8,0) | 46  (11,1) | 8  (11,4) | 36  (11,1) |
| Ожиріння, n | – | 62  (37,8) | 23  (36,0) | 39 (12,3)\*\* |
| Інсулінорезистент-ність, n (%) | – | 171  (44,1) | 13  (20,3) | 158 (48,8)\*\* |
|  | | | | |
| *Продовж. табл. 3.10* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Субклінічний гіпотиреоз, n (%) | – | 53  (13,7) | 6  (9,3) | 47 (14,5)\*\* |
| Прихильність до паління, n (%) | 7  (28,0) | 83  (21,3) | 11  (18,2) | 72  (22,2)\*\* |
| ІМТ, кг/м2 (95% ДІ) | 22,3  (20,1-23,5) | 24,5  (21,2-28,9)  Р < 0,01 | 23,7  (22,5-27,3) | 24,2  (22,0-27,9) |
| ШКФ, мл/хв/1,73 м2 (95% ДІ) | 93,5  (88,3-100,3) | 82,3  (68,7-102,6) | 82,1  (69,9-93,1) | 85,2  (70,3-112,5) |

Примітка. \*\* – достовірність різниці між показниками в когортах хворих із асимптомною і маніфестною ХСН відповідно (P < 0,05)

У табл. 3.11 подані дані щодо варіабельності кардіогемодинамічних показників у хворих із маніфестною та асимптомною ХСН. Як свідчать отримані результати, серед хворих на маніфестну ХСН вираженість систолічної і діастолічної дисфункції міокарда була очікувано більшою, ніж у осіб із асимптомною ХСН. При цьому обидві когорти хворих не розрізнялися між собою за величиною системного АТ і ЧСС. Необхідно відзначити, що цілком очікуваним виявилося достовірне зниження величини ФВ ЛШ на фоні підвищення відношення Е/Аm та Е/Еm у пацієнтів з маніфестною ХСН ішемічної природи.

*Таблиця 3.11*

**Кардіогемодинамічні показники у досліджених хворих на ХСН**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Здорові особи  (n = 25) | Хворі на ХСН | | |
| у цілому по групі (n = 388) | ХСН I ФК  (n = 64) | ХСН IІ-IV ФК (n = 324) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| АТ сист.,  мм рт. ст. | 121 ± 4 | 132 ± 9 | 135 ± 5 | 129 ± 4 |
| АТ діаст.,  мм рт. ст. | 68 ± 4 | 77 ± 6 | 82 ± 6 | 75 ± 5 |
| ЧСС,  уд. за 1 хв | 70,25 ± 4,12 | 72,35 ± 6,95 | 68,3 ± 3,5 | 76,4 ± 6,6 |
| КДО,  мл (M, 95% ДІ) | 124,60  (118,90-135,80) | 167,80  (157,80-179,65)\* | 148,20  (126,30-166,30) | 170,3  (158,92-184,50) |
| КСО,  мл (M, 95% ДІ) | 40,87  (38,96-43,11) | 91,45  (88,30-95,36)\* | 66,12  (58,22-75,20) | 117,21  (105,80-125,40) |
| УО,  мл (M, 95% ДІ) | 83,73  (80,51-86,21) | 76,35  (69,80-83,47)\* | 82,10  (73,52-91,60) | 55,73  (49,10-61,20)\*\* |
| ФВ ЛШ, % | 65,40 ± 0,87 | 51,30 ± 1,55\* | 55,40 ± 1,80 | 35,80 ± 1,76\*\* |
| Е,  см/с (M, 95% ДІ) | 89 (71-103) | 49 (45-53)\* | 43 (36-61) | 53 (44-65) |
| А,  см/с (M, 95% ДІ) | 67 (51-76) | 45 (38-55)\* | 60 (56-66) | 40 (35-47)\*\* |
|  | | | | |
| *Продовж. табл. 3.11* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Е/А,  од (M, 95% ДІ) | 1,32  (1,25-1,40) | 1,08  (1,02-1,12)\* | 0,71  (0,62-0,84) | 1,31  (1,21-1,40)\*\* |
| IVRT,  мc (M, 95% ДІ) | 88 (67-93) | 118 (109-127)\* | 128 (112-134) | 117  (101-125)\*\* |
| DecT,  мc (M, 95% ДІ) | 128  (117-139) | 112  (95-126) | 128  (110-140) | 107  (98-123)\*\* |
| Е/Аm, од. | 6,1 ± 0,22 | 14,3 ± 1,13\* | 12,5 ± 1,20 | 16,6 ± 0,94\*\* |
| Е/Em, од. | 7,2 ± 0,19 | 13,7 ± 1,12\* | 10,6 ± 0,84 | 16,6 ± 1,00\*\* |

Примітки: \* – достовірність різниці між показниками в групах здорових осіб і пацієнтів з ХСН (P < 0,05);

\*\* – достовірність різниці між показниками в когортах хворих із асимптомною і маніфестною ХСН відповідно (P < 0,05).

У табл. 3.12 наведені дані, які стосуються концентрації найбільш важливих біомаркерів. Аналіз результатів показав, що обидві когорти хворих вірогідно не відрізнялись між собою за рівнями HbA1c, глюкози натще, концентраціями креатиніну крові, загальним холестерином (ХС), ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, сечової кислоти, вч-CРП, остеопротегерину, остеопонтину та адипонектину. Навпаки, величини інсуліну, HOMA-IR, NT-proМНУП, галектину-3 в когорті хворих із маніфестною дисфункцією міокарда були більш високими.

*Таблиця 3.12*

**Показники біологічних маркерів у досліджених хворих на ХСН**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Здорові особи  (n = 25) | Хворі на ХСН | | |
| у цілому по групі  (n = 388) | ХСН I ФК  (n = 64) | ХСН IІ-IV ФК  (n = 324) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| HbA1c, %  (95% ДІ) | 3,8  (3,1-4,6) | 6,8  (4,1-9,5)\* | 6,3  (4,4-9,0) | 7,0  (4,3-9,2) |
| Інсулін,  мкОд/мл (95% ДІ) | 7,15  (2,12-13,60) | 13,12  (2,22-14,01) | 10,20  (8,20-13,70 | 15,20  (9,20-21,0)\*\* |
| HOMA-IR,  ммоль/л × мкОд/мл (95% ДІ) | 2,28  (2,12-2,24) | 3,16  (2,93-3,38)\* | 2,90  (2,20-3,60) | 3,40  (3,10-3,90)\*\* |
| Глюкоза натще, ммоль/л (95% ДІ) | 4,11  (3,2-5,5) | 5,20  (3,3-9,7) | 4,80  (3,6-8,5) | 5,40  (3,4-9,1) |
| Креатинін, мкмоль/л  (95% ДІ) | 65,7  (53,1-80,5) | 72,3  (58,7-92,6) | 70,5  (59,6-88,3) | 74,9  (65,1-90,3) |
| ЗХС,  ммоль/л (95% ДІ) | 4,1  (3,1-5,0) | 5,1  (3,9-6,1)\* | 5,3  (4,6-6,0) | 5,0  (4,2-5,8) |
| Холестерин ЛПНЩ,  ммоль/л (95% ДІ) | 2,75  (2,44-3,6) | 3,23  (3,11-4,4)\* | 3,60  (3,20-4,18) | 3,02  (2,80-3,90) |
| Холестерин ЛПВЩ,  ммоль/л (95% ДІ) | 1,01  (0,92-1,20) | 0,91  (0,89-1,12)\* | 0,94  (0,92-1,06) | 0,88  (0,82-0,97) |
|  | | | | |
| *Продовж. табл. 3.12* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Сечова кислота, мкмоль/л  (95% ДІ) | 295  (210- 367) | 345  (253- 420) | 308  (210- 375) | 344  (247- 409) |
| NT-proМНУП, пг/мл (95% ДІ) | 33,1  (18,3-63,6) | 2336,2  (988,5- 3552,8)\* | 1831,2  (1004,8- 2600,7) | 2533,6  (1644,5- 3560,6)\*\* |
| вч-CРП,  мг/л (95% ДІ) | 3,27  (0-5,33) | 7,10  (6,25-8,20)\* | 7,09  (6,15-8,22) | 7,16  (6,20-8,70) |
| Галектин-3,  мкг/л (95% ДІ) | 4,36  (0,98-9,37) | 18,92  (14,25- 23,15)\* | 16,50  (13,40-19,50) | 20,10  (15,40-25,16)\*\* |
| Остеопротегерин, пг/мл | 312,4  (101,6-525,4) | 5544,3  (5306,4-5782,1)\*\*  Р = 0,001 | 5083,8  (4793,2-5466,0) | 5790,1  (5100,7-6548,9) |
| Остеопонтин,  нг/мл | 21,2  (12,5- 32,8) | 99,5  (57,7- 142,7) | 86,1  (45,2- 120,3) | 105,2  (78,9-150,0)\*\* |
| Адипонектин, мкг/мл | 5,28  (1,96-9,13) | 10,61  (4,83-17,35) | 9,04  (3,70-14,70) | 13,60  (8,50-20,10)\*\* |

Примітки: \* – достовірність різниці між показниками в групах здорових осіб і пацієнтів із ХСН (P < 0,05);

\*\* – достовірність різниці між показниками в когортах хворих із асимптомною і маніфестною ХСН відповідно (P < 0,05).

Особливості медикаментозної терапії у пацієнтів із ХСН наведені в табл. 3.13. При аналізі особливостей медикаментозного лікування не виявлено істотних розбіжностей між когортами хворих, пов’язаних з використанням більшості лікарських засобів, за винятком антиагрегантів, відмінних від ацетилсаліцилової кислоти.

Таким чином, обидві когорти пацієнтів з ХСН виявилися в цілому схожі за більшістю демографічних та анамнестичних характеристик. Разом з тим, виявлені відмінності переважно стосуються більшої презентації традиційних факторів кардіоваскулярного ризику, а також діастолічної і контрактильної дисфункції міокарда ЛШ, що формується у пацієнтів із ХСН ішемічного генезу.

*Таблиця 3.13*

**Особливості медикаментозної терапії у пацієнтів з ХСН, що включені в дослідження**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Характеристики | Пацієнти з ХСН (n = 153) | |
| асимптомна ХСН (n = 44) | ХСН IІ-IV ФК  (n = 109) |
| ІАПФ/АРА, n (%) | 44 (100) | 109 (100) |
| Ацетилсаліцилова кислота, n (%) | 38 (86,4) | 101 (92,7) |
| Інші антиагреганти, n (%) | 6 (13,6) | 8 (7,3)\* |
| Статини, n (%) | 34 (77,3) | 80 (73,4) |
| Метформін, n (%) | 12 (27,3) | 38 (34,9) |
| Діуретики, n (%) | 38 (86,4) | 91 (83,5) |
| Антагоністи рецепторів альдостерону, n (%) | 11 (25,0) | 30 (27,5) |

Примітка. \* – достовірність різниці між показниками в групах хворих із асимптомною і маніфестною ХСН відповідно (P < 0,05)

Склад різних фенотипів циркулюючих ЕПК наведено в табл. 3.14. Аналіз отриманих даних свідчить, що в когорті пацієнтів із ХСН вміст циркулюючих субпопуляцій мононуклеарів з фенотипом CD45+CD34+ і CD45-CD34+ достовірно не відрізняється від здорових осіб, хоча і проявляє тенденцію до зниження, що становить 92,6% і 93,0% від референтного рівня. Навпаки, концентрація циркулюючих субпопуляцій клітин з фенотипом CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+ у хворих із ХСН статистично значуще (P < 0,01 для всіх випадків) нижче, ніж у здорових волонтерів (на 44,0% і 53,2% відповідно). При цьому незалежно від наявності асимптомної або маніфестної ХСН середній вміст CD34+ мононуклеарів у хворих істотно не змінюється. У той же час циркулюючий рівень ЕПК з фенотипами CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+ у пацієнтів з маніфестною ХСН знижується достовірно, порівняно з такою у хворих без ХСН, на 53,5% (P < 0,05) і на 80% (P < 0,001) відповідно (рис. 3.1).

*Таблиця 3.14*

**Частота реєстрації різних імунних фенотипів циркулюючих CD34+ мононуклеарів відносно загальної кількості CD45+ лейкоцитів**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Фенотип клітин | Здорові особи  (n = 25) | Пацієнти з ХСН (n = 153) | | |
| у цілому по групі  (n = 153) | з асимптомною ХСН  (n = 44) | ХСН IІ-IV ФК  (n = 109) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| CD45+CD34+, % | 1,90  (1,49- 2,10) | 1,76  (1,60-1,95) | 1,79  (1,66-2,02) | 1,282  (1,21-1,528) |
| CD45-CD34+ × 10-4, % | 1,00  (0,69-1,35) | 0,93  (0,85-1,06) | 0,95  (0,89-1,10) | 0,727  (0,54-0,913) |
| CD14+CD309+ × 10-4, % | 71,00 (61,50- 96,00) | 39,12  (24,50- 58,60)\* | 57,00  (43,20- 81,50) | 19,18 (15,00- 24,50)\*\* |
|  | | | | |
| *Продовж. табл. 3.14* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| CD14+CD309+Tie2+×10-4, % | 7,70  (4,20 – 12,20) | 3,60  (0,70 – 1,60)\* | 5,50  (3,05 – 8,15) | 0,77  (0,41 – 1,10)\*\* |

Примітка.\* – достовірність різниці між показниками в групах здорових осіб і пацієнтами з ІХС (P<0,05) відповідно; \*\* – достовірність різниці між показниками в групах пацієнтів з і без ХСН відповідно (P<0,05). Значення достовірності різниці отримано за допомогою двостороннього тесту Манна-Уїтні

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Snap_2013 | Snap_2013 |  |

Рис. 3.1. Зразки скатерограм, отримані при розсіюванні та поглинанні лазерного проміння в проточному цитофлуометрі, з подальшим фенотипуванням популяцій мононуклеарних клітин за допомогою моноклональних антитіл, позначених флюорохромами FITC (флюоресцеїн ізотіоционат) або подвійною міткою FITC/PE (фікоеритрин), до антигенів CD45, CD34, CD14, Tie- 2 і СD309 (VEGFR2) за допомогою високоякісної флуоресценції. Графічні діаграми показують особливе співвідношення кількостей обмінних мононуклеарів різних фенотипів у хворих на ХСН в порівнянні зі здоровими особами

Склад різних популяцій ЕПК в залежності від ФК ХСН наведено в табл. 3.15.

*Таблиця 3.15*

**Вміст різних популяцій ЕПК у пацієнтів з I-IV ФК NYHA ХСН\***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Фенотип ЕПК | Пацієнти з ХСН (n=109) | | | |
| I ФК NYHA  (n = 28) | II ФК NYHA  (n = 34) | III ФК NYHA  (n = 36) | IV ФК NYHA (n = 11) |
| CD45+CD34+, % | 1,65  (МКІ = 1,44-1,84) | 1,39  (МКІ = 1,11- 1,59) | 1,10  (МКІ = 1,00-1,20)  P1-3<0,001 | 0,94  (МКІ = 0,73-1,16)  P1-4 < 0,001  P2-4 < 0,001 |
| CD45-CD34+  × 10-4, % | 0,96  (МКІ = 0,88-  1,04) | 0,87  (МКІ = 0,79-  0,98)  P1-2 < 0,05 | 0,62  (МКІ = 0,51- 0,75)  P1-3 < 0,001;  P2-3 < 0,001 | 0,24  (МКІ = 0,12-0,43)  P1-4 < 0,001  P2-4 < 0,001  P3-4 < 0,001 |
| CD14+CD309+ ×10-4, % | 25,73  (МКІ = 23,75-27,85) | 22,42  (МКІ = 20,48- 25,36)  P1-2 < 0,001 | 16,26  (МКІ = 15,47- 17,15)  P1-3 < 0,001;  P2-3 < 0,001 | 8,13  (МКІ = 5,83- 9,25)  P1-4 < 0,001  P2-4 < 0,001 |
| CD14+CD309+  Tie2+ × 10-4, % | 1,13  (МКІ=0,87–1,44) | 1,00  (МКІ = 0,67 – 1,24)  P1-2 < 0,001 | 0,54  (МКІ = 0,39 – 0,75)  P1-3 < 0,001  P2-3 < 0,01 | 0,24  (МКІ = 0,15-0,54)  P1-4 < 0,001  P2-4 < 0,001 |

Примітка. **\*** – значення представлені як медіана і 25% та 75% міжквартільний інтервал. Значення достовірності відмінностей отримані за допомогою двостороннього тесту Mann-Whitney

Аналіз отриманих даних показав, що у хворих із ХСН має місце тенденція до зниження циркулюючого рівня ЕПК з різними фенотипами у міру підвищення ФК за NYHA. При цьому статистично значущі відмінності між вмістом CD45+CD34+ клітин виявляються у пацієнтів з високими ФК ХСН у порівнянні з більш низькими ФК ХСН. Достовірне зниження рівня CD45-D34+, CD14+CD309+ і CD14+ CD309+Tie-2+ клітин відзначалося вже у пацієнтів з маніфестною ХСН у порівнянні з особами, які мають I ФК ХСН. При цьому внутрішньогрупові відмінності від цих фенотипів щодо вмісту ЕПК мали виразний статистично значущий характер. У той же час, для пацієнтів з III-IV ФК ХСН було характерне глибоке зниження циркулюючого пулу ЕПК з фенотипами CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie-2+ (рис. 3.2).

При проведенні уніваріантного регресійного аналізу не встановлено істотної асоціації між концентрацією мононуклеарів з фенотипом CD45+CD34+ і віково-стативими показниками, кардіоваскулярними ризиками (гіперліпідемія, цукровий діабет 2 типу, прихильність до паління, анамнез ранньої ІХС, АГ, підвищення HbA1c), ІМТ. Навпаки, була виявлено стійкий позитивний взаємозв’язок між рівнем циркулюючих ЕПК з фенотипом CD45+CD34+ із ФВ ЛШ (R = 0,686; P = 0,001) і негативну асоціацію – з ФК ХСН (R = -0,761; P = 0,001); Е/Ам R = -0,566, P = 0,001), Е/Ем (R = -0,568; P = 0,001), ШКФ (R = -0,561; P = 0,025) і концентрацією NT-proМНУП (R = -0,553; P = 0,001).

До того ж, вміст циркулюючих ЕПК з фенотипом CD45-CD34+ був стійко асоційований у вигляді негативної лінійної регресії з ФК ХСН (R = -0,819; P = 0,001), з цукровим діабетом 2 типу (r = -0,61; P = 0,001), концентрацією NT-про-МНУП в крові (r = -0,61; P = 0,002); ШКФ (r = -0,42; P = 0,012), наявністю артеріальної гіпертензії (r = -0,24; P = 0,026); прихильності до паління (r = -0,22; P = 0,040). Крім того, була встановлена позитивна асоціація між концентрацією CD45-CD34+ ЕПК і ФВ ЛШ (R = 0,723; P = 0,001), відношенням Е/Ам (r = 0,52; P = 0,0024) та Е/Еm (r = 0,60; P = 0,001).

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |

Рис. 3.2. Склад різних популяцій ЕПК у пацієнтів з I-IV ФК ХСН

Вміст субпопуляції ЕПК з фенотипом CD14+CD309+ позитивно асоційований із ФВ ЛШ (r = 0,78; P = 0,001), відношенням Е/Ем (r = 0,52; P = 0,001), відношенням Е/Ам (R = 0,48; P = 0,001) і негативно – з ФК ХСН (r = -0,89; P = 0,001), цукровим діабетом 2 типу (r = -0,50; P = 0,001), вмістом NT-проМНУП в крові (r = -0,66; P = 0,001), холестерином ЛПНЩ (r = -0,322; P = 0,001), наявністю АГ (r = 0,22; P = 0,005); вмістом загального холестерину (r = -0,26; P = 0,04), палінням (r = -0,26; P = 0,042), віком пацієнтів (r = -0,25; P = 0,002).

Серед CD14+CD309+Tie2+ була виявлена позитивна асоціація із ФВ ЛШ (r = 0,64; P = 0,001), відношенням Е/Ем (r = 0,52; P = 0,001) і негативна асоціація – з ФК ХСН (r = -0,66; P = 0,001), наявністю цукрового діабету 2 типу (r = -0,61; P = 0,001), NT-проМНУП у крові (r = -0,473; P = 0,001), холестерином ЛПНЩ (r = -0,354; P = 0,001), вмістом загального холестерину (r = -0,258; P = 0,043), прихильністю до паління (r = -0,285; P = 0,042), індексом маси тіла (r = -0,272; P = 0,046).

Для ідентифікації потенційних факторів, що безпосередньо впливають на вміст циркулюючих ЕПК з фенотипами CD45+CD34+, CD45-CD34+, CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+, був використаний мультиваріантний покроковий логістичний регресійний аналіз. Результати останнього дозволили встановити статистично достовірний вплив ФК ХСН, ряду кардіоваскулярних факторів ризику (цукровий діабет 2 типу, рівень NT-проМНУП у крові, вмісту загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, ШКФ), ФВ ЛШ, вираженності діастолічної дисфункції ЛШ на комбіновану змінну, що представляє собою вміст CD45+CD34+, CD45-CD34+, CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+ субпопуляцій ЕПК (F = 46,16, Р < 0,001; величина λ Уїлкса = 0,05; часткова ή² = 0,72).

Додатковий аналіз кожної із залежностей змінних показав, що існує вплив ФК ХСН (F = 0,40, р = 0,012, часткова ή² = 0,48), ФВ ЛШ (F = 0,33, Р = 0,006, часткова ή² = 0,36) , NT-pro-МНУП (F = 0,32, Р = 0,004, часткова ή² = 0,30), відношення Е/Ем (F = 0,32, Р = 0,001, часткова ή² = 0,31) на вміст циркулюючих ЕПК з фенотипом CD45+CD34+. При цьому ми не виявили незалежного впливу традиційних факторів кардіоваскулярного ризику (куріння, цукровий діабет 2 типу, гіперліпідемія) відносно CD45+CD34+ клітин.

На рівень циркулюючих CD45-CD34+ в більшій мірі впливали величини ФК ХСН (F = 0,44, Р = 0,02, часткова ή² = 0,42), ФВ ЛШ (F = 0,39, Р = 0,004, часткова ή² = 0,36), NT-proМНУП (F = 0,39, Р = 0,001, часткова ή² = 0,34), відношення Е/Ем (F = 0,38, Р = 0,002, часткова ή² = 0, 34), цукровий діабет 2 типу (F = 0,32, Р = 0,005, часткова ή² = 0,30).

Крім того, було встановлено сутність впливу ФК ХСН (F = 0,46, р = 0,001, часткова ή² = 0,53), ФВ ЛШ (F = 0,42, Р = 0,002, часткова ή² = 0,52), NT-proМНУП (F = 0,39, Р = 0,002, часткова ή² = 0,52), цукрового діабету 2 типу (F = 0,38, Р = 0,016, часткова ή² = 0,33), відношення Е/Ем (F = 0,38, Р = 0,002, часткова ή² = 0,31), холестерину ЛПНЩ (F = 0,38, Р = 0,018, часткова ή² = 0,30) на концентрацію ЕПК з фенотипом CD14+CD309+.

Стосовно циркулюючого рівня ЕПК, якіекспресують CD14+CD309+Tie2+ антигени, був виявлений істотний вплив ФК ХСН (F = 0,49, Р = 0,001, часткова ή² = 0,55) та деяких факторів кардіоваскулярного ризику, таких як цукровий діабет 2 типу (F = 0,41, Р = 0,001, часткова ή² = 0,60), ШКФ (F = 0,40, p = 0,002, часткова ή² = 0,50), а також рівнів NT-proМНУП у крові ( F = 0,32, Р = 0,024, часткова ή² = 0,32), індексу маси тіла (F = 0,36, Р = 0,008, часткова ή² = 0,70), холестерину ЛПНЩ (F = 0,36, Р = 0,004) , часткова ή² = 0,32), відношення Е/Ем (F = 0,36, Р = 0,008, часткова ή² = 0,32).

За допомогою ROC-аналізу було додатково оцінено оптимальні значення ФВ ЛШ, відношення Е/Еm та концентрації NT-proМНУП, які впливають на комбіновану залежну змінну, що представляє собою вміст CD45+CD34+, CD45-D34+, CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+ субпопуляцій ЕПК. З’ясувалося, що точка розділення для ФВ ЛШ, відношення Е/Ем і концентрації NT-pro-МНУП складає 42% (AUC [площа під кривою] = 76,4%, 95% ДІ = 69-81%, чутливість 68,6%, специфічність 74,2%, Р = 0,001); 15 од. (AUC = 66,2%, 95% ДІ = 56-75%, чутливість 62,2%, специфічність 72,6%, Р = 0,002) і 554 пг/мл (AUC = 78,6%, чутливість 72, 1%, специфічність 80,6%, Р = 0,001) відповідно. Враховуючи ці результати після попередньої корекції отриманих даних уніваріантної регресійної моделі залежно від віку, гендерної приналежності, індексу маси тіла, ШКФ, був виконаний мультиваріантний статистичний аналіз із розрахунку величини відношення шансів для пацієнтів з ІХС щодо зниження рівня циркулюючих ЕПК з фенотипами CD45+CD34+, CD45-CD34+, CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+ (табл. 3.15).

Аналіз отриманих даних показав, що найбільш важливими предикторами зниження циркулюючого рівня CD45 + CD34 + були ФК ХСН (ВШ = 1,32; 95% ДІ = 1,18-1,55; P = 0,008); ФВ ЛШ менше 42% (ВШ = 1,30; 95% ДІ = 1,09-1,60; P = 0,002); NТ-проМНУП > 554 пг/мл (ВШ = 1,29; 95% ДІ = 1,06-1,55; P = 0,032), наявність цукрового діабету 2 типу (ВШ = 1,28; 95% ДІ = 1,11-1,36; Р = 0,004); гіперліпідемія (ВШ = 1,10; 95% ДІ = 1,02-1,28; Р = 0,030). Всупереч очікуванням, не було підтверджено незалежної асоціації між концентрацією ЕПК і відношенням Е/Еm > 15 од.

Найбільш важливими предикторами зменшення рівня циркулюючих ЕПК з фенотипом CD45-CD34 + були ФК ХСН (BШ = 1,45; 95% ДІ = 1,12-1,88; P = 0,008); ФВ ЛШ менше 42% (BШ = 1,39 95% ДІ = 1,15-1,50; P = 0,009), НТ-проМНУП > 554 пг/мл (BШ = 1,36; 95% ДІ = 1,14-1,68; P = 0,001), наявність цукрового діабету 2 типу (BШ = 1,21; 95% ДІ = 1,10-1,40; Р = 0,005); відношення Е/Ем > 15 од (BШ = 1,18; 95% ДІ = 1,15-1,22; Р = 0,001).

Проведений аналіз показав, що найбільш значущими предикторами зниження рівня циркулюючих ЕПК з фенотипом CD14+CD309+ були ФК ХСН (BШ = 1,86; 95% ДІ = 1,28-2,15; P = 0,001); ФВ ЛШ менше 42% ( BШ = 1,99; 95% ДІ = 1,75-2,30; P = 0,001); NТ-проМНУП > 554 пг/мл (BШ = 2,06; 95% ДІ = 1,80-2; 54; P = 0,002), відношення Е/Ем > 15 од (BШ = 1,80; 95% ДІ = 1,34-2,02; Р = 0,001) (табл. 3.16).

Крім того, встановлено, що найбільш важливими незалежними предикторами зниження рівня ЕПК з фенотипом CD14+CD309+Tie2+ є ФК ХСН (BШ = 1,65; 95% ДІ = 1,44-1,94; P = 0,001); ФВ ЛШ менше 42% (BШ = 1,50; 95% ДІ = 1,40-1,80; P = 0,001); NТ-проМНУП > 554 пг/мл (BШ = 2,13; 95% ДІ = 1; 94-2,48; P = 0,001), дисліпідемія (ВШ = 1,12; 95% ДІ = 1,05-1,23; P = 0,005), відношення Е/Ем > 15 од (BШ = 2,00; 95% ДІ = 1,75-2,26; P = 0,001).

Найбільш потужний прогнозуючий потенціал щодо зниження рівня потенційних ангіопоетичних ЕПК мають ФК ХСН, зниження ФВ ЛШ менше 40%, підвищення концентрації NT-проМНУП більше 554 пг/мл, збільшення відношення Е/Ем більше 15 од. При цьому вплив таких традиційних факторів ризику, як АГ та дисліпідемія, стосовно зниження циркуляційної концентрації ЕПК зберігається переважно для мононуклеарів з фенотипами CD45+CD34+ і CD45-CD34+.

*Таблиця 3.16*

**Незалежні предиктори зниження циркулюючого рівня ЕПК з імунними фенотипами CD45+CD34+, CD45-CD34+, CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+. (Згідно результатам мультиваріантного покрокового log-регресійного аналізу)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Фактори | Фенотипи ЕПК | | | | | | | | |
| CD45+CD34+ | | CD45-CD34+ | | CD14+CD309+ | | | CD14+CD309+  Tie2+ | |
| ВШ  (95% ДІ) | P | ВШ  (95% ДІ) | P | | ВШ (95% ДІ) | P | ВШ (95% ДІ) | P |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | 6 | 7 | 8 | 9 |
| ФК ХСН | 1,32  (1,18- 1,55) | 0,008 | 1,45  (1,12- 1,88) | 0,008 | | 1,86  (1,28- 2,15) | 0,001 | 1,65  (1,44- 1,94) | 0,001 |
| ФВ ЛШ < 40% | 1,30  (1,09- 1,60) | 0,002 | 1,39  (1,15- 1,50) | 0,009 | | 1,99  (1,75- 2,30) | 0,001 | 1,50  (1,40- 1,80) | 0,001 |
| Цукровий діабет 2 типу | 1,28  (1,11- 1,36) | 0,005 | 1,21  (1,10- 1,40) | 0,005 | | 1,20  (1,11- 1,36) | 0,005 | 1,16  (1,06- 1,26) | 0,001 |
|  | | | | | | | | | |
| *Продовж. табл. 3.16* | | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | 6 | 7 | 8 | 9 |
| Сечова кислота | 1,07  (1,01- 1,15) | 0,02 | 1,10  (1,02- 1,18) | 0,012 | | 1,10  (1,02- 1,20) | 0,012 | 1,11  (1,03- 1,18) | 0,014 |
| Дисліпідемія | 1,10  (1,02- 1,28) | 0,030 | 1,12  (1,05- 1,23) | 0,030 | | 1,13  (1,06- 1,22) | 0,002 | 1,12  (1,05- 1,23) | 0,024 |
| АГ | 0,96  (0,88- 1,04) | 0,002 | 1,10  (1,01- 1,15) | 0,002 | | 1,06  (1,08- 1,14) | 0,001 | 1,18  (1,03- 1,37) | 0,001 |
| Інсуліно-  резистентність | 1,03  (1,01- 1,09) | 0,022 | 1,04  (1,01- 1,07) | 0,01 | | 1,11  (1,09- 1,25) | 0,001 | 1,16  (1,03- 1,25) | 0,001 |
| NT-proМНУП > 554 пг/мл | 1,29  (1,06- 1,55) | 0,032 | 1,36  (1,14- 1,68) | 0,001 | | 2,06  (1,80- 2,54) | 0,002 | 2,13  (1,94- 2,48) | 0,001 |
| Галектин-3 | 1,16  (1,06- 1,22) | 0,008 | 1,20  (1,15- 1,27) | 0,001 | | 1,20  (1,09- 1,31) | 0,001 | 1,21  (1,11- 1,38) | 0,001 |
| Субклінічний гіпотиреоз | 1,05  (0,92- 1,12) | 0,001 | 1,07  (0,98- 1,18) | 0,001 | | 1,10  (1,04- 1,17) | 0,001 | 1,30  (1,28-1,44) | 0,001 |
| Е/Еm > 15 од. | 1,06  (0,98- 1,11) | 0,044 | 1,18  (1,15-1,22) | 0,001 | | 1,80  (1,34- 2,02) | 0,001 | 2,00  (1,75- 2,26) | 0,001 |

Таким чином, пул ЕПК, коекспресуючі універсальні рецептори для тирозинкінази (Tie2) і васкулярного ендотеліального фактора росту (CD309) в більшій мірі асоціюються із вмістом NT-proМНУП у крові, тяжкістю контрактильної і релаксаційної дисфункції, а також ступенем тяжкості клінічних проявів ХСН.

У пацієнтів із ХСН традиційні фактори кардіоваскулярного та метаболічного ризику (цукровий діабет 2 типу, дисліпідемія, АГ, прихильність до паління) здатні зберігати свій негативний вплив на рівень циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин як гемопоетичного, так і негемопоетичного походження. Таким чином, можно препустити, що хворі на ХСН із систолічною дисфункцією за наявності кардіометаболічних факторів ризику, що асоціюються із дефіцитом циркулюючих ЕПК із проангіогеним фенотипом, можуть мати більш негативні клінічні наслідки. Використовуючи пропорційну модель Кокса було розраховано відношення шансів щодо кожного з факторів кардіометаболічного ризику, які обумовлюють формування найбільш несприятливого фенотипу ХСН (ФВ < 40%) при корекції за рівням ЕПК із проангіоненим фенотипом (табл. 3.17).

*Таблиця 3.17*

**Фактори кардіометаболічного ризику, які обумовлюють формування найбільш несприятливого фенотипу ХСН (ФВ < 40%) за корекцією до рівня циркулюючих ЕПК із проангіогеним потенціалом**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Фактори | Уніваріантний аналіз | | Мультіваріантний аналіз | |
| ВШ (95% ДІ) | Р | ВШ (95% ДІ) | Р |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| АГ | 1,04 (0,98-1,09) | 0,14 | – | |
| Асимптомна гіперурікемія | 1,06 (1,02-1,10) | < 0,05 | 1,05 (1,02-1,09) | < 0,05 |
| Абдомінальне ожириння | 0,98 (0,90-1,06) | 0,64 |  | |
| Субклінічний гіпотіреоз | 1,08 (1,06-1,11) | < 0,01 | 1,06 (1,01-1,12) | < 0,01 |
| *Продовж. табл. 3.17* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Інсулінорезистентність | 1,06 (1,02-1,12) | < 0,05 | 1,06 (1,03-1,10) | < 0,05 |
| Прихильність до паління | 1,04 (1,01-1,06) | < 0,05 | 1,02 (1,00-1,05) | 0,44 |
| Дісліпідемія | 1,04 (1,00-1,07) | 0,22 | – | |
| Кількість факторів ризику (більш ніж два, якщо один з них не є цукровим діабетом 2 типу) | 1,06 (1,01-1,09) | < 0,05 | 1,05 (1,00-1,10) | 0,16 |

Аналіз отриманих результатів показав, що найбільш вагомими факторами із незалежною предикторною цінністю, які обумовлюють формування найбільш несприятливого фенотипу ХСН були цукровий діабет 2 типу, асимптомна гіперурікемія, субклінічний гіпотіреоз та інсулінорезистентність. Звертає на себе увагу, що абсолютні кількість факторів кардіометаболічного ризику (якщо один з них не є цукровим діабетом 2 типу) не була встановлено як вагомий фактор впливу на формування систолічної дисфункції міокарду ЛШ. Отже, традиційні (цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистетність) і нетрадиційні (гіперурикемія, субклінічний гіпотиреоз) фактори кардіоваскулярного ризику є найбільш вагомими факторами, які впливають на формування і прогресування порушень у функціонуванні ендогенної васкулярної репаративної системи.

Можна припустити, що перебіг ХСН з індукованою ішемією може бути прогнозований за визначенням незалежного впливу метаболічних факторів на кількість ЕПК, які характеризують стан ендогенної васкулярної репаративної системи.

За матеріалами розділу опубліковано роботи:

1. Березін О. Є., Кремзер О. О. Вивчення змін концентрацій N-термінального промозкового натрійуретичного пептиду у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *Вісник морської медицини.* 2012. № 3 (57). С. 44-54. *(Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку).*
2. Березин А. Е., Кремзер А. А. Прогностическая ценность остеопротегерина как маркера атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных сахарным диабетом 2‑го типа. *Кровообіг та гемостаз.* 2012. № 3 (37). C. 28-35. *(Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку).*
3. Березин А. Е., Кремзер А. А. Предсказующая ценность мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного протеина как индикаторов тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с манифестной сердечной недостаточностью ишемического генеза в зависимости от наличия сахарного диабета 2 тип. *Архив клин. и експеримент. медицины.* 2013. Т. 22, № 2. С. 147-154. *(Здобувачем особисто проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку).*
4. Березин А. Е., Кремзер А. А. Циркулирующие энотелиальные прогениторные клетки как маркер миокардиальной дисфункции ишемического ґенеза. *Серце і судини*. 2013. № 4. C. 37-46. *(Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку).*
5. Прогностическое значение соотношения количества циркулирующих эндотелиальных апоптотических микрочастиц и прогениторных проангиогенных мононуклеаров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Березин А. Е., Кремзер А. А., Самура Т. А., Мартовицкая Ю. В. *Серце і судини*. 2014. № 2. С. 34-42. *(Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку).*
6. Kremzer A. A. Predictive value of circulating apoptotic microparticles in patients with ischemic symptomatic moderate-to-severe chronic heart failure. *Укр. мед. часопис.* 2014. № 2 (100). C. 170-174.
7. Кремзер А. А. Взаимосвязь концентрации галектина-3 и содержания циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического ґенеза. *Патологія.* 2014. № 2 (31). С. 60-65.
8. Kremzer A. A. Circulating osteonectin as a prognostic biological marker in patients with ischemic chronic heart failure. *Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики.* 2014. № 2 (15). С. 60-63.
9. Березин А. Е., Кремзер А. А. Соотношение количества циркулирующих эндотелиальных апоптических микрочастиц и прогениторных проангиогенных мононуклеаров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от величины индекса массы тела. *Архив клин. и експеримент. медицины.* 2014. Т. 23, № 2. С. 153-158. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено до друку статтю*).
10. Березин А. Е., Кремзер А. А. Биологические маркеры в оценке риска наступления неблагоприятных клинических исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического ґенеза. *Укр. кардіолог. журн.* 2014. № 5. С. 88-96. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку*).
11. Березин А. Е., Кремзер А. А., Самура Т. А. Прогностическое значение различных фенотипов циркулирующих эндотелиальных микрочастиц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: результаты проспективного исследования. *Серце і судини.* 2015. № 1 (49). С. 10-15. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку*).
12. Кремзер О. О. Асоціація між концентрацією сечової кислоти та вмістом циркулюючих прогеніторних клітин у хворих із хронічною серцевою недостатністю. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. Т. 10, № 2 (24). С. 173-180.
13. Kremzer A. A. Circulating endothelial progenitor cells as a marker of left ventricular pump function in ischemic chronic heart failure. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. Т. 10, № 3 (25). С. 302-305.
14. Association between Circulating Galectin-3 and Proangiogenic Mononuclear Progenitor Cells in Chronic Heart Failure Patients / Berezin A. E., Kremzer A. A., Samura T. A., Martovitskaya Y. V. *J. of Cardiovasc. Disease*. 2014. Vol. 2 (6). P. 255-263. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку*).
15. Berezin A. E., Kremzer A. A. Plasma osteoprotegerin as marker of subclinical coronary atherosclerosis in type two diabetes mellitus patients. *Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.* :збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції, 17-18 трав. 2013 р. Л., 2013. С. 37-41. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал, підготовлено матеріали до друку*).

РОЗДІЛ 4

РОЛЬ ДОДАТКОВИХ ФАКТОРІВ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ФОРМУВАННІ ПОРУШЕНЬ ВАСКУЛЯРНОЇ РЕПАРАТИВНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Прогностична цінність і діагностична значущість додаткових факторів ризику прогресування ХСН та їх зв’язок із встановленими факторами несприятливого перебігу захворювання було вивчено в умовах ретроспективного post-hoc аналізу. Вибір додаткових факторів ризику ґрунтувався на попередніх даних, які описані у розділі 3 та встановлені методом покроковогомультиваріантного аналізу у загальній популяції хворих із ХСН. Вибір хворих із встановленими додатковими факторами ризику, а саме асимптомна гіперурикемія, цукровий діабет 2 типу, абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, субклінічний гіпотиреоз тощо, дозволив сформувати окремі когорти для подальшого лінійного або логарифмічного уні- та мультиваріантного регресійного аналізу, факторіального аналізу та С-статистики за допомогою методу «bootstrap». Оскільки серед хворих на ХСН зустрічалися пацієнти із множинними традиційними та додатковими факторами кардіоваскулярного ризику, окремі когорти хворих формувалися при наявності тільки основного несприятливого перебігу ХСН. Цей фактор визначався як залежна змінна. Останні фактори розглядалися як незалежні змінні, їх прогностична роль та значущість вимагали додаткового аналізу у кожному випадку окремо.

4.1 Асимптомна гіперурикемія у хворих з ХСН

У табл. 4.1 наведена загальна характеристика пацієнтів, включених у дослідження.

Як видно з табл. 4.1, серед осіб, які були відібрані для участі у субаналізі, не виявлено істотних вікових і гендерних відмінностей. Пацієнти з ХСН були розподілені за класами NYHA - I, II та III (30,2%, 38,1% та 31,7% відповідно), при цьому вони мали дисліпідемію (44,4%), АГ (66,7%), цукровий діабет 2 типу (36,5%).

*Таблиця 4.1*

**Показники когорти хворих із ХСН в залежності від концентрації**

**сечової кислоти**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Когорта хворих  на ХСН із виміряною концентрацією сечової кислоти (n = 126) | Квартиль I  (190,6-223,3 мкмоль/л) | | Квартиль II  (232-311 мкмоль/л) | | Квартиль III  (320-390 мкмоль/л) | Квартиль IV  (400-496 мкмоль/л) | P |
| 1 | 2 | 3 | | 4 | | 5 | 6 | 7 |
| Вік,  роки (M±m) | 58,34 ± 9,60 | 57,70 ± 6,10 | | 57,40 ± 6,76 | | 60,30 ± 4,20 | 62,60 ± 6,22 | 0,42 |
| Чоловіки,  n (%) | 74  (58,7) | 17  (44,7) | | 21  (65,6) | | 18  (66,7) | 18  (62,0) | 0,28 |
| Ризик за розрахунком калькулятора Framingham General Cardio- | 23  (16-27) | 22  (15-26) | | 24  (16-30) | | 23  (17-31) | 23  (16-30) | 0,75 |
| *Продовж. табл. 4.1* | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | | 4 | | 5 | 6 | 7 |
| vascular Risk,  % (Me, МКІ) |  |  | |  | |  |  |  |
| I ФК ХСН за NYHA,  n (%) | 38  (30,2) | 11  (29,0) | | 9  (28,1) | | 8  (29,6) | 10  (34,4) | 0,42 |
| II ФК ХСН за NYHA,  n (%) | 48  (38,1) | 14  (36,8) | | 12  (37,5) | | 10  (37,0) | 12  (41,4) | 0,44 |
| III ФК ХСН  за NYHA,  n (%) | 40  (31,7) | 13  (34,2) | | 11  (34,4) | | 9  (33,3) | 7  (24,1) | 0,48 |
| АГ, n (%) | 84  (66,7) | 25  (65,8) | | 22  (68,8) | | 18  (66,7) | 19  (65,5) | 0,86 |
| Дисліпідемія, n (%) | 56  (44,4) | 17  (44,7) | | 15  (46,9) | | 12  (44,4) | 12  (41,3) | 0,79 |
| ЦД, n (%) | 46  (36,5) | 14  (36,8) | | 12  (37,5) | | 10  (37,0) | 10  (34,5) | 0,80 |
| Ранні прояви ІХС у сім’ї,  n (%) | 12  (9,5) | 3  (7,9) | | 3  (9,3) | | 2  (7,40) | 4  (13,9) | < 0,01 |
| Паління,  n (%) | 26  (20,6) | 8  (21,0) | | 6  (18,8) | | 5  (18,5) | 7  (24,1) | 0,42 |
| ІМТ,  кг/м2 (% ДІ) | 24,1  (21,6-28,7) | 23,3  (20,1- 25,1) | | 25,0  (20,8- 27,2) | | 24,6  (19,4-25,9) | 25,2  (19,5-25,5) | 0,58 |
| АТ сист,  мм рт. ст. | 130,90 ± 8,41 | 127,30 ± 5,98 | | 133,80 ± 6,12 | | 129,20 ± 6,34 | 128,10 ± 4,93 | 0,44 |
|  | | | | | | | | |
| *Продовж. табл. 4.1* | | | | | | | | |
| 1 | 2 | | 3 | | 4 | 5 | 6 | 7 |
| АТ діаст,  мм рт. ст. | 76,80 ± 7,33 | | 77,30 ± 6,43 | | 73,54 ± 6,37 | 69,80 ± 5,12 | 64,90 ± 5,11 | 0,16 |
| ЧСС,  уд. в 1 хв | 70,52 ± 3,34 | | 68,56 ± 5,11 | | 70,44 ± 5,68 | 71,36 ± 4,66 | 70,16 ± 5,12 | 0,52 |
| ФВ ЛШ, % | 41,80 ± 5,77 | | 46,10 ± 3,94 | | 43,50 ± 3,97 | 41,60 ± 3,79 | 38,10 ±4,85 | 0,18 |
| Е/Аm, од | 16,6 ± 1,94 | | 16,3 ± 1,82 | | 16,5 ± 1,76 | 16,5 ± 1,82 | 17,1 ± 1,72 | 0,48 |
| Е/Em, од | 16,6 ± 2,00 | | 16,2 ± 1,89 | | 16,6 ± 1,72 | 17,2 ± 1,55 | 17,0 ± 1,56 | 0,46 |
| ШКФ,  мл/хв/м2  (95% ДІ) | 82,3  (68,7- 102,6) | | 93,5  (88,3-100,3) | | 86,1  (68,3-104,1) | 83,5  (68,3- 112,6) | 76,2  (61,1-98,3) | 0,045 |
| HbA1c, % (95% ДІ) | 6,8  (4,1-9,5) | | 6,8  (3,9-8,9) | | 6,9  (3,5-9,6) | 6,8  (3,7-8,9) | 6,9  (3,8-9,2) | 0,86 |
| Глюкоза натще, моль/л (95% ДІ) | 5,20  (3,3-9,7) | | 5,11  (3,2-8,5) | | 5,28  (3,1-8,9) | 5,21  (3,0-9,5) | 5,17  (3,2-9,0) | 0,87 |
| Креатинін, мкмоль/л  (95% ДІ) | 72,3  (58,7-92,6) | | 70,7  (53,1-98,5) | | 71,1  (55,7-108,2) | 73,7  (53,8-109,5) | 88,1  (63,0- 134,2) | 0,048 |
| TГ, ммоль/л  (М, 95% ДІ) | 5,1  (3,9-6,1) | | 5,0  (3,7-6,4) | | 5,1  (3,8-6,3) | 5,0  (3,9-6,0) | 5,0  (3,7-6,2) | 0,12 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л  (М, 95% ДІ) | 0,91  (0,89-1,12) | | 0,95  (0,92-1,14) | | 0,94  (0,88-1,12) | 0,91  (0,86-1,13) | 0,90  (0,83-1,10) | 0,12 |
|  | | | | | | | | |
| *Продовж. табл. 4.1* | | | | | | | | |
| 1 | 2 | | 3 | | 4 | 5 | 6 | 7 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л  (М, 95% ДІ) | 3,23  (3,11-4,4) | | 2,95  (2,84-4,6) | | 3,15  (2,90-4,6) | 3,24  (3,01-4,7) | 3,27  (2,98-4,64) | 0,64 |
| NT-proМНУП, пг/мл  (М, 95% ДІ) | 1533,6  (644,5-2560,6) | | 1263,9  (688,2-2120,4) | | 1446,2  (612,6- 2873,5) | 1590,6  (622,4- 2710,2) | 1873,5  (711,2-2790,4) | 0,22 |

ШКФ та рівень креатиніну пацієнтів з різними квартилями сечової кислоти у сироватці крові були схожими на такі, що спостерігалися у загальних серцево-судинних ризиках за шкалою Фремінгема. У порівнянні з квартилями сечової кислоти I-III пацієнти з рівнем IV квартилю мали більш високий рівень передчасної ІХС у сімейному анамнезі (P < 0,05).

Для всіх пацієнтів із ХСН медіана концентрації сечової кислоти у сироватці крові складала 310,0 мкмоль/л (95% ДІ = 227,6-418,9 мкмоль/л). У відповідності до дизайну дослідження рівень сечової кислоти в крові був представлений у вигляді Me (95% ДІ), згідно з яким всі пацієнти були розподілені на чотири когорти. При цьому не було отримано істотних відмінностей між вмістом сечової кислоти в крові пацієнтів різної гендерної приналежності (для чоловіків Me = 264,0 мкмоль/л; 95% ДІ = 235,1-387,0 мкмоль/л і для жінок Me = 287, 0 мкмоль/л; 95% ДІ = 243,1-392,0 мкмоль/л; P = 0,46).

У табл. 4.2 наведено розподіл CD34+ ЕПК різних фенотипів у пацієнтів, які включені у дослідження. Звертає на себе увагу те, що не було отримано достовірних статистичних відмінностей між вмістом ЕПК у пацієнтів із сусідніми квартилями концентрацій сечової кислоти в крові. Однак у пацієнтів із ХСН з верхніми квартилями концентрацій цього біологічного маркера в порівнянні з його нижніми квартилями вміст ЕПК був достовірно знижений.

В цілому в загальній когорті пацієнтів з ХСН була встановлена асоціація між CD45+CD34+ ЕПК і ФВ ЛШ (r = 0,686; P = 0,001), Е/А m (r = -0,566; P = 0,001), Е/Еm (r = - 0,568; P = 0,001), ШКФ (r = -0,561; P = 0,025), вмістом сечової кислоти в крові (r = -0,482; P = 0,001), NT-proМНУП (r = -0,353; P = 0,001). Циркулюючий рівень CD45-CD34+ ЕПК асоціювався з цукровим діабетом 2 типу (r = -0,614; P = 0,001), NT-proМНУП (r = -0,605; P = 0,002), вмістом сечової кислоти в крові (r = -0,466; P = 0,001), ШКФ (r = -0,423; P = 0,012).

*Таблиця 4.2*

**Розподіл кількості циркулюючих ЕПК різних імунних фенотипів у пацієнтів із ХСН в залежності від концентрації сечової кислоти**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Фенотипи ЕПК, % (Ме; МКІ) | В когорті хворих із ХСН в цілому (n=126) | Квартилі сечової кислоти | | | | P |
| Квартиль I  (190,6 – 223,3 мкмоль/л) | Квартиль II  (232 – 311 мкмоль/л) | Квартиль III  (320 – 390 мкмоль/л) | Квартиль IV  (400 – 496 мкмоль/л) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| CD45+CD34+  × 10-4, % | 1,282 (1,21-1,528) | 1,77  (1,58-  1,93) | 1,72  (1,53-  1,91) | 1,45  (1,21-  1,68) | 1,05  (0,80-1,17) | < 0,01 |
| CD45-CD34+  × 10-4, % | 0,727  (0,54-0,913) | 1,01  (0,91-1,15) | 0,91  (0,81-  1,01) | 0,83  (0,72- 0,93) | 0,63  (0,33- 0,86) | < 0,01 |
| CD14+CD309+  × 10-4, % | 29,18 (15,00- 34,50) | 43,9  (33,7- 54,12) | 37,2  (28,8- 45,59) | 28,0  (17,48- 37,2) | 14,0  (11,1- 19,86) | 0,02 |
| *Продовж. табл. 4.2* | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| CD14+CD309+Tie2+ × 10-4, % | 0,67  (0,21 – 1,10) | 0,86  (0,74 – 0,98) | 0,82  (0,73 – 0,92) | 0,67  (0,58 – 0,76) | 0,37  (0,29 – 0,56) | 0,01 |

Вміст CD45-CD34+ ЕПК асоціювався з ФВ ЛШ (r = 0,723; P = 0,001), Е/Аm (r = 0,52; P = 0,0024) та Е/Еm (r = 0,60; P = 0,001). Вміст субпопуляції ЕПК з фенотипом CD14+CD309+ позитивно асоціювався з ФВ ЛШ (r = 0,785; P = 0,001), Е/Еm (r = 0,52; P = 0,001), Е/Аm (r = 0,48; P = 0,001) і негативно – з ФК ХСН (r = -0,622; P = 0,001), наявністю цукрового діабету 2 типу (r = -0,521; P = 0,001), вмістом сечової кислоти в крові (r = -0,508; P = 0,001), NT-proМНУП (r = -0,362; P = 0,001), АГ (r = -0,320; P = 0,005), кількістю загального ХС (r = -0,260; P = 0,04). Кількість ЕПК з фенотипом CD14+CD309+Tie2+ позитивно асоціювалася з ФВ ЛШ (r = 0,639; P = 0,001), Е/Еm (r = 0,52; P = 0,001), ШКФ (r = 0,486; P = 0,002) і негативно – з ФК ХСН (r = -0,657; P = 0,001), вмістом сечової кислоти в крові (r = -0,628; P = 0,001), наявністю цукрового діабету 2 типу (r = -0,610; P = 0,001), NT-proМНУП (r = -0,373; P = 0,001), холестерином ЛПНЩ (r = -0,354; P = 0,001).

Проведення уніваріантного регресійного аналізу дозволило виявити існування взаємозв’язку між вмістом сечової кислоти в крові й ЕПК з фенотипами CD45+CD34+, CD45-CD34+, CD14+CD309+, CD14+CD309+Tie2+, концентрацією NT-pro-МНУП, ФК ХСН, ФВ ЛШ, наявністю цукрового діабету 2 типу, ШКФ. Позитивна асоціація була виявлена між концентрацією сечової кислоти і ФК СН (r = 0,612; P = 0,001), наявністю цукрового діабету 2 типу (r = 0,462; P = 0,001), NT-proМНУП (r = 0,612; P = 0,001), використанням діуретиків (r = 0,37, P < 0,01), індексом маси тіла (r = 0,34, P < 0,05), дисліпідемією (r = 0,32, P < 0,05), віком (r = 0,30, P < 0,01), чоловічою статтю (r = 0,29, P < 0,05). Негативна асоціація реєструвалася між рівнем сечової кислоти в крові і ШКФ (r = -0,476; P = 0,002), ФВ ЛШ (r = -0,42; P = 0,001), CD45+CD34+ЕПК (r = -0,388; P = 0,001); CD45-CD34+ ЕПК (r = -0,41; P = 0,001); CD14+CD309+ЕПК (r = -0,397; P = 0,001); CD14+CD309+Tie2+ ЕПК (r = -0,442; P = 0,001). Мультиваріантний регресійний аналіз показав наявність взаємозв’язку між вмістом CD34+ ЕПК, коригувати по ШКФ, ФВ ЛШ, ФК ХСН, використанням діуретиків та наявністю цукрового діабету 2 типу. Так, після виконання корекції стійка асоціація зберіглася між концентрацією сечової кислоти в крові і CD14+CD309+ ЕПК (r = -0,388; P = 0,001) і CD14+CD309+ Tie2+ ЕПК (r = -0,414; P = 0,001), тоді як статистична значущість взаємозв’язку з CD45+CD34+ ЕПК (r = -0,214; P = 0,22) і CD45-CD34+ ЕПК (r = -0,16; P = 0,16) виявилася втраченою.

Використання пропорційної моделі Кокса показало достовірне підвищення шансів щодо зниження рівнів ЕПК з фенотипами CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+ для пацієнтів із ХСН з верхніми квартилями рівня сечової кислоти в порівнянні з I-II квартилями (табл. 4.3).

*Таблиця 4.3*

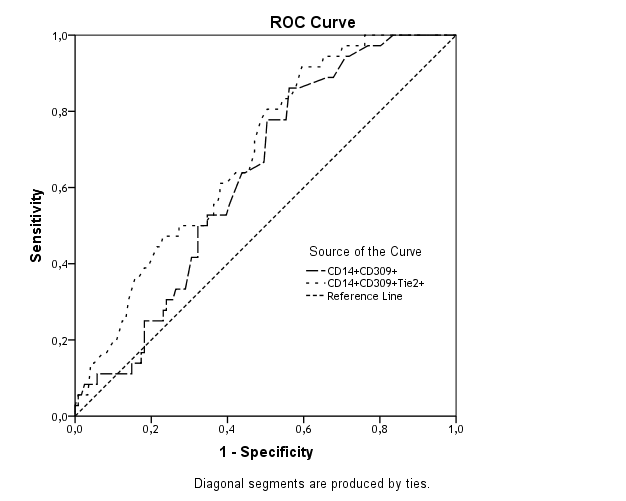
**Величини корегованих відносини шансів (ВШ) щодо зниження циркулюючого рівня ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+ в залежності від концентрації сечової кислоти в крові**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Квартилі концентрації сечової кислоти | Сечова кислота, мкмоль/л | | Кореговані ВШ\* | 95% ДІ | P |
| Ме | 95% ДІ |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Для CD14+CD309+ ЕПК | | | | | |
| Q1 | 201,1 | 190,6-223,3 | 1,00 | – | – |
| Q2 | 275,3 | 232,0-311,0 | 1,02 | 0,88-1,11 | 0,24 |
| Q3 | 358,0 | 320,0-390,0 | 1,18 | 1,06-1,29 | 0,001 |
| Q4 | 449,0 | 400,0-496,0 | 1,24 | 1,12-1,46 | 0,002 |
| *Продовж. табл. 4.3* | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Для CD14+CD309+Tie2+ЕПК | | | | | |
| Q1 | 201,1 | 190,6-223,3 | 1,00 | – | – |
| Q2 | 275,3 | 232,0-311,0 | 1,08 | 1,00-1,20 | 0,054 |
| Q3 | 358,0 | 320,0-390,0 | 1,22 | 1,11-1,34 | 0,001 |
| Q4 | 449,0 | 400,0-496,0 | 1,38 | 1,20-1,55 | 0,001 |

Примітка. \* – ВШ представлені як значення, що кориговані згідно з показниками ШКФ, фракції викиду лівого шлуночка, функціонального класу ХСН, цукрового діабету 2 типу та призначенням діуретиків

Предикторна цінність рівня сечової кислоти в крові щодо вмісту ЕПК з фенотипами CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+ у пацієнтів з ХСН була оцінена за допомогою ROC-аналізу, результати якого представлені на рис. 4.1.

Аналіз отриманих даних дозволив встановити високий ступінь надійності моделі, яка грунтується на вимірюванні рівня сечової кислоти в крові щодо дефіциту ЕПК з фенотипами CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+ у хворих з ХСН (площа під ROC-кривою 0,631 і 0,687 відповідно при чутливості 63,9% і 72,2% і специфічності 56,2% і 52,9% відповідно). Для обох випадків точка поділу концентрації сечової кислоти з оптимальним співвідношенням чутливості і специфічності щодо зниження ЕПК становила 315,0 мкмоль/л. У цілому, отримані дані підтверджують гіпотезу про те, що у пацієнтів із ХСН рівень сечової кислоти може розглядатися як предиктор зниження вмісту ЕПК.



|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Площа під кривою (Area Under the Curve- AUC) | | | | | |
| Варіанси | Площа під кривою | Стан-дартна похибка | Asympto-tic Sig.b | 95% ДІ | |
| нижнійліміт | верхній ліміт |
| CD14+CD309+ | 0,631 | 0,047 | 0,017 | 0,540 | 0,722 |
| CD14+CD309+Tie2+ | 0,687 | 0,046 | 0,001 | 0,598 | 0,776 |
| Нульова гіпотеза: площа під кривою = 0,5 | | | | | |

Рис. 4.1. Проведена перевірка на надійність моделі, яка ґрунтується на прогнозуванні цінності показників рівня сечової кислоти як предиктора зниження ЕПК з фенотипами CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+ у пацієнтів з ХСН. Результати ROC-аналізу

Таким чином, у пацієнтів із ХСН ішемічного ґенезу циркулюючий рівень ендотеліальних прогеніторних клітин прогресивно знижується в залежності від концентрації сечової кислоти в крові. Для пацієнтів із ХСН прогнозуюча цінність показників рівня сечової кислоти в крові відносно вмісту ЕПК з фенотипами CD14+CD309+ і CD14 +CD309+Tie2+ характеризується високою надійністю (площа під кривою 0,631 та 0,687 відповідно) і чутливістю (63,9% і 72,2%) при помірному рівні специфічності (56,2% і 52,9% відповідно). Концентрація сечової кислоти, що перевищує 315 мкмоль/л, може розглядатися як незалежний предиктор зниження пулу проангіогенних ендотеліальних прогеніторних клітин з фенотипами CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+.

4.2 Інсулінорезистентність у хворих з ХСН

Для визначення впливу ІР на перебіг ХСН із загальної когорти хворих (n = 388) було ретроспективно відібрано 300 осіб без цукрового діабету, для яких проведено детальне вимірювання ендогенного інсуліну та розраховано величину індексу HOMA-IR. Залежно від величини індексу HOMA-IR (більше або менше за 2,77 ммоль/л × мкОД/мл) всі пацієнти були розподілені на дві когорти з ІР (n = 171) і без ІР (n = 129).

У табл. 4.4 представлена загальна характеристика пацієнтів, включених у субдослідження з ІР.

*Таблиця 4.4*

**Загальна характеристика пацієнтів з ХСН, включених в субдослідження з інсулінорезистентності**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Когорта хворих на ХСН  (n = 300) | Хворі на ХСН без ІР  (n = 129) | Хворі на ХСН  з ІР  (n = 171) | P |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Вік, роки | 59,50 ± 7,30 | 57,90 ± 8,10 | 60,30 ± 6,33 | 0,26 |
| Чоловіки, n (%) | 186 (62,0) | 77 (59,7) | 109 (63,7) | 0,23 |
| *Продовж. табл 4.4* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Схильність до паління, n (%) | 66 (22,0) | 28 (21,7) | 38 (22,2) | 0,56 |
| АГ, n (%) | 184 (61,3) | 82 (63,6) | 102 (59,6) | 0,44 |
| ФК I ХСН за NYHA, n (%) | 76 (25,3) | 34 (26,4) | 42 (24,5) | 0,62 |
| ФК II ХСН за NYHA, n (%) | 74 (24,7) | 32 (24,8) | 42 (24,6) | 0,63 |
| ФК III ХСН за NYHA, n (%) | 98 (32,7) | 45 (34,9) | 53 (31,0) | 0,60 |
| ФК IV ХСН за NYHA, n (%) | 52 (17,3) | 18 (13,9) | 34 (19,9) | 0,12 |
| дисліпідемія,  n (%) | 143 (47,7) | 58 (45,0) | 85 (49,7) | 0,36 |
| Ожиріння, n (%) | 122 (40,7) | 44 (34,1) | 78 (45,6) | 0,042 |
| ІМТ, кг/м2  (95% ДІ) | 24,2  (22,0-27,9) | 23,07  (22,3-25,7) | 25,99  (23,5-28,6) | 0,054 |
| АТ сист, мм рт ст | 129 ± 4 | 131 ± 6 | 129 ± 5 | 0,52 |
| АТ діаст, мм рт ст | 77 ± 5 | 78 ± 4 | 77 ± 6 | 0,48 |
| ЧСС, уд. в 1 хв | 76 ± 6 | 75 ± 4 | 77 ± 6 | 0,54 |
| ФВ ЛШ, % | 46,07 ± 0,73 | 48,62 ± 1,04 | 44,15 ± 0,98 | 0,002 |
| Е/Аm, од. | 16,6 ± 0,94 | 16,1 ± 0,61 | 17,2 ± 0,55 | 0,058 |
| Е/Em, од. | 16,6 ± 1,00 | 16,0 ± 0,68 | 16,7 ± 0,66 | 0,44 |

Як видно з табл. 4.4, пацієнти обох когорт порівняні за своїми віковими і гендерними особливостями.

Кардіоваскулярні фактори ризику, такі, як прихильність до паління, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, були ідентифіковані в порівняних пропорціях у пацієнтів обох когорт. Крім того, не було отримано статистично значущих відмінностей між обома когортами пацієнтів щодо ШКФ, вмісту загального холестерину, ЛПВЩ. Разом з тим, частота виявлення ожиріння у пацієнтів з ІР була достовірно вище, ніж в осіб без ІР. Основні показники гемодинаміки, такі, як АТ, ЧСС, Е/Em, за винятком співвідношення Е/А m і ФВ ЛШ, в обох когортах хворих мали такий же характер.

Крім того, у хворих на ХСН з ІР вміст HbA1c, глюкози й інсуліну натще, вч-CРП, ЛПНЩ, NT-proМНУП, галектину-3, остеопонтину, остеопротегерину, адипонектину був достовірно вище, ніж в осіб без ІР (табл. 4.5). Категоріальні змінні представлені як кількість випадків (n) і питома вага (%).

Всі пацієнти отримували рекомендоване лікування з використанням ІАПФ або АРА. Бета-адреноблокатори й івабрадин призначалися частіше пацієнтам з ІР, ніж без неї (P = 0,016). Пропорція хворих, які отримували лікування антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів, петльових діуретиків, ацетилсаліциловою кислотою і статинами, в обох когортах обстежених осіб мала такий же характер. Виняток становили особи, які потребують прийому антиагрегантів, що відрізняються від ацетилсаліцилової кислоти, частота призначення яких була достовірно вище в групі хворих на ХСН з ІР (9,3% проти 5,8%; P = 0,046).

*Таблиця 4.5*

**Характеристики біомаркерів у хворих на ХСН, які включені до субдослідження інсулінорезистентності**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Когорта хворих на ХСН  (n = 300) | Хворі на ХСН без ІР  (n = 129) | Хворі на ХСН з ІР  (n = 171) | P |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ШКФ, мл/хв/1,73м2 (95% ДІ) | 85,2  (70,3-112,5) | 82,8  (71,5-103,1) | 87,4  (73,5-110,1) | 0,24 |
| *Продовж. табл 4.5* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| HbA1c, % (95% ДІ) | 5,8  (4,3-6,3) | 5,5  (4,7-6,1) | 6,1  (5,4-6,5) | 0,012 |
| Глюкоза натще, ммоль/л (95% ДІ) | 5,10  (3,4-6,1) | 4,97  (4,87-5,07) | 5,47  (5,14-6,0) | 0,001 |
| Інсулін, мкОд/мл (95% ДІ) | 13,12  (12,22-14,01) | 10,41  (9,92-10,91) | 15,15  (13,69-16,62) | 0,016 |
| HOMA-IR, ммоль/л × мкЕд/мл (95% ДІ) | 3,16  (2,93-3,38) | 2,25  (2,19-2,31) | 3,83  (3,47-4,20) | 0,006 |
| Креатинін, мкмоль/л (95% ДІ) | 74,9  (65,1-90,3) | 72,6  (69,31-88,1) | 78,6  (70,2-89,1) | 0,52 |
| Загальний холестерин, ммоль/л (95% ДІ) | 5,0  (4,2-5,8) | 4,9  (4,1-5,3) | 5,2  (4,5-5,7) | 0,21 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л (95% ДІ) | 3,02  (2,80-3,90) | 3,00  (2,82-3,75) | 3,11  (2,86-3,82) | 0,044 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л (95% ДІ) | 0,88  (0,82-0,97) | 0,91  (0,86-0,95) | 0,86  (0,83-0,92) | 0,24 |
| NT-pro-МНУП, пг/мл (95% ДІ) | 1533,6  (644,5-2560,6) | 1066,9  (910,3- 2223,6) | 2480,5  (1310,4-3150,7) | 0,001 |
| вч-CРП, мг/л (95% ДІ) | 7,34  (6,77-7,95) | 7,11  (6,38-7,84) | 7,51  (6,68-8,33) | 0,016 |
| Галектин-3, мкг/л (95% ДІ) | 18,80  (14,25-23,15) | 16,80  (13,20-17,90) | 21,80  (15,90-29,20) | 0,001 |
| Остеопротегерин, пг/мл (95% ДІ) | 5544,3  (5306,4-5782,1) | 4955,1  (4734,0-5317,0) | 5830,5  (5097,5-6676,3) | 0,01 |
| Остеопонтин, нг/мл (95% ДІ) | 98,3  (57,7-145,1) | 86,1  (45,2-125,5) | 105,0  (80,1-126,1) | 0,001 |
|  | | | | |
| *Продовж. табл 4.5* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Адипонектин, мкг/мл (95% ДІ) | 10,55  (4,73-16,40) | 9,87  (3,80-15,60) | 15,10  (8,40-22,20) | 0,001 |

У табл. 4.6 представлені дані про розподіл різних фенотипів CD34+ ЕПК в обстежених осіб (результати представлені як медіана і міжквартильний інтервал; достовірність відмінностей розрахована за допомогою критерію Манна-Уїтні).

*Таблиця 4.6*

**Фенотипи ЕПК у пацієнтів з ХСН у субдослідженні ІР**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Фенотипи ЕПК | Хворі на ХСН  (n = 300) | Хворі на ХСН без ІР  (n = 129) | Хворі на ХСН з ІР  (n = 171) | P |
| CD45+CD34+× 10-4,  % | 1,41  (1,35-1,47) | 1,58  (1,47-1,69) | 1,28  (1,21-1,35) | 0,001 |
| CD45-CD34+× 10-4,  % | 0,79  (0,75 – 0,82) | 0,89  (0,83-0,95) | 0,71  (0,66-0,75) | 0,001 |
| CD14+CD309+ × 10-4,  % | 30,22  (27,42-33,01) | 36,02  (31,02-41,00) | 25,81  (22,81-28,84) | 0,001 |
| CD14+CD309+Tie2+× 10-4, % | 0,20  (0,19-0,22) | 0,23  (0,21-0,25) | 0,18  (0,17-0,20) | 0,001 |

Як видно з табл. 4.6, вміст циркулюючих ЕПК в когорті хворих на ХСН з ІР достовірно нижче, ніж у осіб без ІР (P = 0,001 для всіх випадків).

За даними уніваріантного регресійного аналізу ІР асоціювалася із ФК ХСН за NYHA (r = 0,66; P = 0,001), ФВ ЛШ (r = 0,68; P = 0,001), ШКФ (r = 0,48; P = 0,001) , співвідношення Е/Еm (r = 0,54; P = 0,001), галектином-3 (r = 0,58; P = 0,001), NT-proМНУП (r = 0,48; P = 0,001), остеопротегерином (r = 0,40; P = 0,001), остеопонтином (r = 0,42; P = 0,001), ХС ЛПНЩ (r = 0,36; P = 0,001), адипонектином (r = 0,38; P = 0,001), загальним холестерином (r = 0,258; P = 0,043) та концентрацією циркулюючих ЕПК з фенотипом CD14+CD309+ (r = -0,64; P = 0,001) та CD14+CD309+Tie2+ (r = -0,68; P = 0,001).

За даними факторіального аналізу було встановлено суттєвий вплив ІР на ФК ХСН (F = 0,41, р = 0,001, часткова ή² = 0,48), ФВ ЛШ (F = 0,37, Р = 0,001, часткова ή ² = 0,50), дистанцію 6-хв ходи (F = 0,39, Р = 0,001, часткова ή² = 0,48), співвідношення Е/Еm (F = 0,38, Р = 0,001, часткова ή² = 0,33), ФВ ЛШ (F = 0,28, Р = 0,002, часткова ή² = 0,21), концентрацію ЕПК з фенотипом CD14+CD309+ (F = 0,38, Р = 0,018, часткова ή² = 0,30) та CD14+CD309+Tie2+ (F = 0,39, Р = 0,018, часткова ή² = 0,33)

У свою чергу на ІР був виявлений істотний вплив індексу маси тіла (F = 0,46, Р = 0,008, часткова ή² = 0,70), остеопротегерина (F = 0,49, Р = 0,001, часткова ή² = 0,55), цукрового діабету 2 типу (F = 0,40, p = 0,001, часткова ή² = 0,58), остеопонтину (F = 0,40, Р = 0,002, часткова ή² = 0,50), а також рівнів NT-proМНУП у крові ( F = 0,32, Р = 0,024, часткова ή² = 0,32), холестерину ЛПНЩ (F = 0,36, Р = 0,004) , часткова ή² = 0,32), адипонектину (F = 0,36, Р = 0,001, часткова ή² = 0,32).

Уніваріантний регресійний аналіз не виявив статистично значущої асоціації між ЕПК з фенотипом CD45+CD34+ і демографічними характеристиками, кардіоваскулярними факторами ризику (АГ, прихильність до паління, дисліпідемія, HbA1c, індекс маси тіла).

Навпаки, був виявлений тісний зв’язок між вмістом ЕПК з фенотипами CD45+CD34+ і ФВ ЛШ (r = 0,686; P = 0,001), ФК ХСН за NYHA (r = -0,761; P = 0,001), ІР (r = -0,722; P = 0,001), співвідношенням Е/А m (r = -0,566; P = 0,001) та Е/Еm (r = -0,568; P = 0,001), ШКФ (r = -0,561; P = 0,025), NT-proМНУП ( r = -0,553; P = 0,001).

Концентрація ЕПК з фенотипами CD45-CD34 + добре асоціювалася з ФК ХСН за NYHA (r = -0,819; P = 0,001), ІР (r = -0,722; P = 0,001), NT-proМНУП (r = -0,605; P = 0,002), ШКФ (r = -0,423; P = 0,012), прихильністю до паління (r = -0,222; P = 0,040), ФВ ЛШ (r = 0,723; P = 0,001), співвідношенням Е/А m (r = 0,52; P = 0,0024) та Е/Еm (r = 0,60; P = 0,001). Циркулюючий рівень ЕПК з фенотипами CD14+CD309+ позитивно асоціювався з ФВ ЛШ (r = 0,785; P = 0,001), Е/Еm (r = 0,52; P = 0,001), Е/А m (r = 0,48; P = 0,001) і негативно – з ФК ХСН за NYHA (r = -0,88; P = 0,001), ІР (r = -0,66; P = 0,001), NT-proМНУП (r = -0,62; P = 0,001), галектином-3 (r = -0,54; P = 0,003), остеопротегерином (r = -0,38; P = 0,001), остеопонтином (r = -0,36; P = 0,001), адипонектином (r = -0,32; P = 0,001), холестерином ЛПНЩ (r = -0,32; P = 0,001), АГ (r = -0,32; P = 0,005). Концентрація циркулюючих ЕПК з фенотипом CD14+CD309+Tie2+ позитивно асоціювалася з ФВ ЛШ (r = 0,639; P = 0,001), співвідношення Е/Еm (r = 0,52; P = 0,001), ШКФ (r = 0,486; P = 0,002) і негативно – з ФК ХСН за NYHA (r = -0,657; P = 0,001), ІР (r = -0,68; P = 0,001), галектином-3 (r = -0,52; P = 0,003), NT-proМНУП (r = -0,473; P = 0,001), остеопротегерином (r = -0,38; P = 0,001), остеопонтином (r = -0,36; P = 0,001), холестерином ЛПНЩ (r = -0,354; P = 0,001), адипонектином (r = -0,32; P = 0,001) та загальним холестерином (r = -0,258; P = 0,043).

Багатоваріантний логістичний регресійний аналіз продемонстрував існування незалежного впливу ФК ХСН за NYHA, NT-proМНУП на рівень загального холестерину, ЛПНЩ, ШКФ, ФВ ЛШ, на тяжкість диастолічної дисфункції ЛШ, на вміст циркулюючих CD34+ ЕПК. Додатковий аналіз кожної із залежних змінних показав, що найбільший вплив на вміст CD45+CD34+ ЕПК мають ФК ХСН NYHA (F = 0,40, p = 0,012, часткова ή² = 0,48), ІР (F = 0,36, Р = 0,001, часткова ή² = 0,42), ФВ ЛШ (F=0,33, Р = 0,006, часткова ή² = 0,36), NT-proМНУП (F = 0,32, Р = 0,004, часткова ή² = 0,30), ШКФ (F = 0,31, Р = 0,002, часткова ή² = 0,30) і співвідношення Е/Еm (F = 0,32, Р = 0,001, часткова ή² = 0,31). Не було виявлено будь-якого статистично значущого впливу традиційних кардіоваскулярних факторів ризику, за винятком ІР, на циркулюючий рівень ЕПК з фенотипом CD45+CD34+.

Вміст CD45-CD34+ ЕПК зазнавав істотного впливу з боку ФК ХСН за NYHA (F = 0,44, Р = 0,02, часткова ή² = 0,42), ФВ ЛШ (F = 0,42, Р = 0,004, часткова ή² = 0,36), ІР (F = 0,39, Р = 0,002, часткова ή² = 0,34), NT-proМНУП (F = 0,39, Р = 0,001, часткова ή² = 0,34), вч-CРП (F = 0,38, Р = 0,003, часткова ή² = 0,31), Е/Еm (F = 0,38, Р = 0,002, часткова ή² = 0,34), HbA1c (F = 0,29, Р = 0,002, часткова ή² = 0,28). Крім того, було встановлено виражений вплив ФК ХСН за NYHA (F = 0,46, Р = 0,001, часткова ή² = 0,53), ФВ ЛШ (F = 0,42, Р = 0,002, часткова ή² = 0,52), ІР (F = 0,41, Р = 0,001, часткова ή² = 0,46), NT-proМНУП (F = 0,39, Р = 0,002, часткова ή² = 0,52), вч-CРП (F = 0,37, Р = 0,001, часткова ή² = 0,32), співвідношення Е/Еm (F = 0,38, Р = 0,002, часткова ή² = 0,31), ЛПНЩ (F = 0,38, Р = 0,018, часткова ή² = 0,30) на рівень ЕПК з фенотипом CD14+CD309+. Крім того, в результаті проведеного аналізу було встановлено, що на рівень циркуляції ЕПК з фенотипом CD14+CD309+Tie2+ найбільш виражено впливають ФК ХСН за NYHA (F = 0,49, Р = 0,001, часткова ή² = 0,55), ІР (F = 0,42, Р = 0,001, часткова ή² = 0,58), ФВ ЛШ (F = 0,40, Р = 0,002, часткова ή² = 0,50), співвідношення Е/Еm (F = 0,36, Р = 0,008, часткова ή² = 0,32), NT-proМНУП (F = 0,32, Р = 0,024, часткова ή² = 0,32), вч-CРП (F = 0,32, Р = 0,002, часткова ή² = 0,30), остеопонтин (F = 0,32, Р = 0,001, часткова ή² = 0,29), остеопротегерин (F = 0,30, Р = 0,001, часткова ή² = 0,28) та адипонектин (F = 0,26, Р = 0,012, часткова ή² = 0,22).

З огляду на наявність незалежних предикторів вмісту ЕПК з фенотипами CD45+CD34+, CD45-CD34+, CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie2+, було розраховано для пацієнтів з ХСН відношення шансів зниження ЕПК в уні- і мультиваріантній моделі Кокса в залежності від ІР (наявність ІР проти відсутності ІР) (табл. 4.7).

Виявилося, що найбільш значущими незалежними предикторами зниження циркулюючого рівня CD45+CD34+ ЕПК були NT-proМНУП (ОШ = 1,32; 95% ДІ = 1,19-2,77; P = 0,001), ФВ ЛШ (ВШ = 1,30; 95% ДІ = 1,09-1,60; P = 0,002), ФК ХСН за NYHA (ВШ = 1,12; 95% ДІ = 1,02-1,19; P = 0,001). Крім того, NT-proМНУП (ВШ = 1,45; 95% ДІ = 1,15-2,90; P = 0,003), ФВ ЛШ (ВШ = 1,32; 95% ДІ = 1,11-1,65; P = 0,001) були ідентифіковані як найбільш потужні предиктори зниження циркулюючого рівня ЕПК з фенотипом CD45-CD34+.

*Таблиця 4.7*

**Предиктори зниження циркулюючого рівня ЕПК з імунними фенотипами CD45+CD34+, CD45-CD34+, CD14+CD309+, CD14+CD309+Tie2+ у пацієнтів з ХСН (наявність ІР проти відсутності ІР) - згідно результатам уні- та мультварінтного аналізу**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Уні-варіантне ВШ  (95% ДІ) | | Wald x2 | P | Мульти-варіантне  ВШ  (95% ДІ) | Wald x2 | | P |
| 1 | 2 | | 3 | 4 | 5 | 6 | | 7 |
| Фенотип CD45+CD34+ | | | | | | | | |
| ФК ХСН | 1,18  (1,04-1,23) | | 8,1 | 0,002 | 1,12  (1,02-1,19) | 8,5 | | 0,001 |
| ФВ ЛШ | 1,42  (1,18-2,24) | | 9,5 | 0,001 | 1,30  (1,09-1,60) | 7,4 | | 0,002 |
| Е/Еm | 1,06  (1,02-1,13) | | 7,2 | 0,033 | 1,01  (0,87-1,03) | 5,6 | | 0,44 |
| Е/Аm | 1,03  (1,01-1,05) | | 6,6 | 0,042 | 0,97  (0,88-1,05) | 5,1 | | 0,46 |
| NT-proМНУП | 1,55  (1,21-3,11) | | 8,2 | 0,003 | 1,32  (1,19-2,77) | 8,1 | | 0,001 |
| ШКФ | 1,03  (1,00-1,04) | | 2,9 | 0,001 | 1,00  (0,90-1,06) | 2,01 | | 0,62 |
|  | | | | | | | | |
| *Продовж. табл 4.7* | | | | | | | | |
| 1 | 2 | | 3 | 4 | 5 | 6 | | 7 |
| Фенотип CD45-CD34+ | | | | | | | | |
| ФК ХСН | 1,20  (1,07-1,36) | | 8,8 | 0,001 | 1,13  (1,04-1,16) | 8,2 | | 0,001 |
| ФВ ЛШ | 1,43  (1,12-2,32) | | 9,1 | 0,003 | 1,32  (1,11-1,65) | 7,0 | | 0,001 |
| Е/Еm | 1,04  (1,01-1,09) | | 8,1 | 0,002 | 1,01  (0,89-1,07) | 6,9 | | 0,62 |
| Е/Аm | 1,04  (1,02-1,07) | | 6,2 | 0,002 | 0,98  (0,90-1,08) | 6,3 | | 0,64 |
| NT-proМНУП | 1,62  (1,18-3,90) | | 9,5 | 0,009 | 1,45  (1,15-2,90) | 8,8 | | 0,003 |
| вч-CРП | 1,04  (0,92-2,24) | | 2,3 | 0,044 | 1,01  (0,88-2,02) | 2,3 | | 0,66 |
| ШКФ | 1,04  (1,02-1,07) | | 4,9 | 0,001 | 1,01  (0,89-1,07) | 3,8 | | 0,62 |
| Фенотип CD14+CD309+ | | | | | | | | |
| ФК ХСН | 1,26  (1,12-1,58) | | 12,3 | 0,001 | 1,15  (1,07-1,22) | 9,5 | | 0,001 |
| ФВ ЛШ | 1,36  (1,16-1,74) | | 8,8 | 0,001 | 1,18  (1,10-1,76) | 6,3 | | 0,036 |
| Е/Еm | 1,04  (1,02-1,11) | | 8,3 | 0,001 | 1,02  (0,86-1,09) | 6,0 | | 0,024 |
| Е/Аm | 1,05  (1,01-1,13) | | 7,3 | 0,001 | 0,92  (0,80-1,14) | 6,5 | | 0,12 |
| NT-proМНУП | 1,72  (1,12-3,56) | | 8,6 | 0,001 | 1,41  (1,11-2,20) | 8,7 | | 0,024 |
|  | | | | | | | | |
| *Продовж. табл. 4.7* | | | | | | | | |
| 1 | 2 | | 3 | 4 | 5 | 6 | | 7 |
| вч-CРП | 1,07  (1,02-1,15) | | 3,5 | 0,001 | 1,02  (1,01-1,05) | 2,5 | | 0,012 |
| ХС ЛПНЩ | 1,05  (1,02-1,11) | | 4,8 | 0,001 | 1,02  (1,00-1,04) | 2,7 | | 0,002 |
| ШКФ | 1,08  (1,02-1,14) | | 3,5 | 0,001 | 1,03  (0,98-1,10) | 3,2 | | 0,042 |
| Галектин-3 | 1,70  (1,22-2,28) | | 7,0 | 0,001 | 1,25  (1,02-1,54) | 3,9 | | 0,044 |
| Остеопонтин | 1,33  (1,04-1,60) | | 3,2 | 0,012 | 1,09  (1,01-1,17) | 2,4 | 0,06 | |
| Остеопротегерин | 1,42  (1,18-1,64) | | 3,4 | 0,012 | 1,12  (1,03-1,20) | 3,0 | <0,05 | |
| Адипонектин | 1,38  (1,20-1,57) | | 3,1 | 0,046 | 1,16  (1,10-1,17) | 3,0 | <0,05 | |
| Фенотип CD14+CD309+Tie2+ | | | | | | | | |
| ФК ХСН | 1,29  (1,10-1,64) | 11,8 | | 0,001 | 1,13  (1,06-1,21) | 9,2 | 0,001 | |
| ФВ ЛШ | 1,32  (1,11-2,03) | 7,6 | | 0,001 | 1,07  (1,02-1,12) | 5,1 | 0,018 | |
| Е/Еm | 1,08  (1,01-1,19) | 9,2 | | 0,002 | 1,03  (0,97-1,06) | 5,3 | 0,46 | |
| Е/Аm | 1,03  (0,98-1,11) | 7,2 | | 0,044 | 0,91  (0,82-1,08) | 2,3 | 0,42 | |
| NT-proМНУП | 1,98  (1,77-5,12) | 11,2 | | 0,001 | 1,65  (1,44-4,70) | 9,5 | 0,006 | |
| вч-CРП | 1,14  (1,04-2,22) | 4,1 | | 0,001 | 1,08  (1,03-1,16) | 2,9 | 0,002 | |
| *Продовж. табл. 4.7* | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | | 4 | 5 | 6 | 7 | |
| ХС ЛПНЩ | 1,06  (1,01-1,16) | 3,9 | | 0,001 | 1,01  (0,89-1,12) | 3,1 | 0,80 | |
| Галектин-3 | 1,60  (1,28-1,98) | 5,0 | | 0,001 | 1,52  (1,12-1,90) | 4,5 | 0,001 | |
| Остеопонтин | 1,07  (1,02-1,14) | 1,7 | | 0,02 | 1,09  (1,00-1,19) | 1,4 | 0,06 | |
| Остеопротегерин | 1,30  (1,14-1,48) | 3,0 | | 0,046 | 1,14  (1,07-1,22) | 2,3 | < 0,05 | |
| Адипонектин | 1,26  (1,11-1,39) | 2,6 | | < 0,05 | 1,16  (1,12-1,19) | 2,0 | < 0,05 | |

Для пулу CD14+CD309+ ЕПК такими предикторами були NT-proМНУП (ОШ = 1,41; 95% ДІ = 1,15-2,90; P = 0,003), ФВ ЛШ (ВШ = 1,18; 95% ДІ = 1,10-1,76; P = 0,036), ФК ХСН за NYHA (ВШ = 1,15; 95% ДІ = 1,07-1,22; P = 0,001), а для пулу ЕПК з фенотипом CD14+CD309+Tie2+ такими виявилися NT-proМНУП (ВШ = 1,65; 95% ДІ = 1,44-4,70; P = 0,006), ФВ ЛШ (ВШ = 1,07; 95% ДІ = 1,02-1,12; P = 0,018), ФК ХСН за NYHA (ВШ = 1,13; 95% ДІ = 1,06-1,21; P = 0,001) і вч-CРП (ВШ = 1,08; 95% ДІ = 1,03-1,16; P = 0,002). Необхідно відзначити, що такі змінні, як ЛПНЩ, співвідношення Е/Аm та Е/Еm не продемонстрували незалежний вплив на пул циркулюючих ЕПК з фенотипом CD14+CD309+Tie2+, тоді як для інших фенотипів ЕПК їх вплив було виявлено.

Найбільш значущими незалежними предикторами зниження циркулюючого рівня ендотеліальних прогеніторних клітин у пацієнтів з ХСН та ІР є функціональний клас ХСН, ФВ ЛШ, концентрація NT-proМНУП, остеопротегерину, галектину-3, адипонектин і вч-CРП. Інсулінорезистентність може бути додатковим незалежним чинником, що сприяє зниженню циркулюючого рівня проангіогенних ЕПК у пацієнтів з ХСН.

4.3 Цукровий діабет 2 типу у хворих з ХСН

В субдослідження ролі цукрового діабету 2 типу було включено 46 пацієнтів із ХСН в комбінації із цукровим діабетом та 342 хворих на ХСН без цукрового діабету. Основні характеристики обох когорт пацієнтів із ХСН представлені в табл. 4.8.

*Таблиця 4.8*

**Клінічні показники пацієнтів, які включені до субдослідження цукрового діабету 2 типу**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Хворі на ХСН  (n = 388) | Хворі на ХСН із цукровим діабетом  2 типу (n = 46) | | Хворі на ХСН без цукрового діабету  2 типу (n = 342) | P |
| 1 | 2 | 3 | | 4 | 5 |
| Вік, роки | 58,34 ± 9,60 | 56,10 ± 6,60 | | 59,50 ± 7,30 | 0,68 |
| Чоловіки, n (%) | 207  (53,3) | 29  (63,0) | | 178  (52,1) | 0,06 |
| I ФК ХСН за NYHA, n (%) | 64  (16,5) | 5  (11,0) | | 59  (17,3) | 0,001 |
| II ФК ХСН за NYHA, n (%) | 110  (28,4) | 10  (21,7) | | 100  (29,2) | 0,001 |
| III ФК ХСН за NYHA, n (%) | 146  (37,6) | 12  (26,1) | | 134  (39,2) | 0,001 |
| IV ФК ХСН за NYHA, n (%) | 68  (17,5) | 19  (41,3) | | 49  (14,3) | 0,001 |
| АГ, n (%) | 223  (57,5) | 38  (82,6) | | 185  (54,1%) | 0,001 |
|  | | | | | |
| *Продовж. табл. 4.8* | | | | | |
| 1 | 2 | | 3 | 4 | 5 |
| Дисліпідемія, n (%) | 288  (70,6) | | 44  (95,6) | 244  (71,3) | 0,001 |
| Ожиріння, n (%) | 62  (37,8) | | 42  (91,3) | 20  (5,8) | 0,001 |
| Післяінфарктний кардіосклероз, n (%) | 220  (56,7) | | 31  (67,4) | 189  (55,3) | < 0,01 |
| Схильність до паління, n (%) | 76  (19,6) | | 8  (18,2) | 68  (20,0) | 0,01 |
| ІМТ, кг/м2 (95% ДI) | 24,1  (21,6-28,7) | | 26,7  (22,9-30,8) | 23,2  (22,0-25,9) | 0,001 |

Ці пацієнти не відрізнялися від групи з ХСН за віком та статтю Проте пропорція хворих із важкою ХСН, тобто із ФК III-IV, була значно вищою серед хворих на ХСН у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу, ніж серед осіб з ХСН без цукрового діабету 2 типу. Навпаки, низькі ФК ХСН значно частіше реєструвалися у хворих на ХСН без цукрового діабету 2 типу.

Такі відомі традиційні фактори кардіоваскулярного ризику, як АГ, дисліпідемія, ожиріння, паління, а також післяінфарктний кардіосклероз, вірогідно частіше зустрічалися у хворих на ХСН із цукровим діабетом. Звертає на себе увагу той факт, що середні значення ІМТ в когорті осіб із верифікованим цукровим діабетом 2 типу були значно вищими за такі, що реєструвалися в когорті хворих на ХСН без цукрового діабету 2 типу.

В табл. 4.9 наведені дані щодо показників кардіогемодинаміки в осіб, які включені до субдослідження цукрового діабету 2 типу при ХСН.

Аналіз отриманих даних показав, що величина систолічного АТ і ЧСС в обох когортах хворих не відрізнялася, але у пацієнтів із цукровим діабетом рівень діастолічного АТ був вірогідно вищим за такий, що реєструвався в осіб із ХСН без цукрового діабету 2 типу. Крім того, дилатація порожнини ЛШ в осіб із цукровим діабетом була значно вище за аналогічний параметр у хворих на ХСН без цукрового діабет 2 типу. При цьому середні значення ФВ ЛШ та УО ЛШ в осіб із цукровим діабетом 2 типу були нижчі, ніж у хворих на ХСН без цукрового діабету 2 типу. Додатково «неефективність» діастоли ЛШ, яка оцінена за швидкісними показниками трансмітрального кровотоку, була вірогідно більш виражена, ніж в осіб із ХСН без цукрового діабету.

*Таблиця 4.9*

**Показники гемодинаміки у хворих на ХСН, які включені у субдослідження цукрового діабету 2 типу**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Хворі на ХСН  (n = 388) | Хворі на ХСН  із цукровим діабетом  2 типу (n = 46) | Хворі на ХСН  без цукрового діабету  2 типу (n = 342) | P |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| АТ сист,  мм рт. ст. | 129 ± 4 | 132 ± 5 | 128 ± 5 | 0,22 |
| АТ діаст,  мм рт. ст. | 77 ± 5 | 80 ± 4 | 75 ± 5 | 0,012 |
| ЧСС,  уд. в 1 хв | 76 ± 6 | 75 ± 4 | 77 ± 6 | 0,54 |
| КДО, мл  (M, 95% ДІ) | 167,80  (157,80-179,65) | 172,60  (163,90-180,70) | 161,26  (156,10-169,20) | 0,01 |
| КСО, мл  (M, 95% ДІ) | 91,45  (88,30-95,36) | 98,70  (91,50-105,20) | 81,81  (77,43-96,64) | 0,001 |
| УО, мл  (M, 95% ДІ) | 76,35  (69,80-83,47) | 73,90  (70,60-76,40) | 79,45  (73,22-86,80) | 0,048 |
|  | | | | |
| *Продовж. табл. 4.9* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ФВ ЛШ, % | 45,5  (30,4 – 55,3) | 42,75  (36,4-47,9) | 49,25  (45,5-51,3) | 0,040 |
| Е, см/с  (M, 95% ДІ) | 49  (45-53) | 57  (50-65) | 44  (39-50) | 0,001 |
| А, см/с  (M, 95% ДІ) | 45  (38-55) | 42  (35-50) | 48  (42-55) | 0,18 |
| Е/А, од  (M, 95% ДІ) | 1,08  (1,02-1,12) | 1,35  (1,22-1,42) | 0,91  (0,88-1,05) | 0,001 |
| Е/Аm, од. | 16,6 ± 0,94 | 17,3 ± 1,13 | 16,4 ± 0,94 | 0,058 |
| Е/Em, од. | 16,6 ± 1,00 | 18,7 ± 1,12 | 17,5 ± 1,00 | 0,44 |

Загальна характеристика біомаркерів у пацієнтів із ХСН, які увійшли до субдослідження на цукровий діабет 2 типу, наведена у табл. 4.10.

*Таблиця 4.10*

**Показники біомаркерів у хворих на ХСН, які включені у субдослідження цукрового діабету 2 типу**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Хворі на ХСН (n = 388) | Хворі на ХСН із цукровим діабетом  2 типу (n = 46) | Хворі на ХСН без цукрового діабету 2 типу  (n = 342) | P |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ШКФ,  мл/ хв/1,73 м2 | 82,3  (68,7-102,6) | 82,1  (69,9-93,1) | 85,2  (70,3-112,5) | 0,12 |
| Гемоглобін, г/л | 135,4  (128,5-142,1) | 129,2  (125,1-134,8) | 139,0  (126,7-148,2) | 0,78 |
|  | | | | |
| *Продовж. табл. 4.10* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 5,17  (3,5-9,6) | 5,40  (3,4-9,1) | 4,80  (3,6-8,5) | 0,01 |
| HbA1c, % | 6,8  (4,1-9,5) | 7,0  (4,3-9,2) | 6,3  (4,4-9,0) | 0,001 |
| Креатинін, мкмоль/л | 72,3  (58,7-92,6) | 74,9  (65,1-90,3) | 70,5  (59,6-88,3) | 0,44 |
| Загальний ХС, ммоль/л | 5,1  (3,9-6,1) | 5,0  (4,2-5,8) | 5,3  (4,6-6,0) | 0,14 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,92  (0,88 – 1,13) | 0,94  (0,92–1,06) | 0,88  (0,82–0,97) | 0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,23  (3,11-4,40) | 3,60  (3,20-4,18) | 3,02  (2,80-3,90) | < 0,05 |
| Сечова кислота, мкмоль/л | 345  (253-420) | 356  (252-460) | 338  (229-430) | 0,18 |
| NT-proМНУП, пг/мл | 2336,2  (988,5-3552,8) | 2533,6  (1644,5-3560,6) | 2218,5  (1154,2-3480,75) | 0,22 |
| вч-CРП, мг/л | 7,10  (6,25-8,20) | 9,15  (3,81-10,52) | 8,71  (3,55-10,7) | < 0,05 |
| Галектин-3,  мкг/л (95% ДІ) | 18,92  (14,25-23,15) | 20,12  (17,10-23,50) | 16,40  (14,10-19,00) | 0,044 |
| Остеопротегерин, пг/мл (95% ДІ) | 5544,3  (5306,4-5782,1) | 5712,5  (5101,8-6213,0) | 5003,6  (4884,2-5350,4) | 0,001 |
| Остеопонтин, нг/мл (95% ДІ) | 99,5  (57,7-142,7) | 102,3  (66,7-140,5) | 93,4  (52,9-133,5) | 0,046 |
| Адипонектин, мкг/мл (95% ДІ) | 10,61  (4,83-17,35) | 11,20  (8,40-14,90) | 9,90  (5,40-15,10) | 0,001 |
|  |  |  |  |  |
| *Продовж. табл. 4.10* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| CD14+CD309+, клітин /мкдL (95% ДІ) | 0,296  (0,225-0,351) | 0,028  (0,019-0,037) | 0,039  (0,025-0,058) | 0,001 |
| CD14+СD309+ Tie-2+, клітин/мкл (95% ДІ) | 0,032  (0,025-0,041) | 0,007  (0,004-0,010) | 0,004  (0,0007-0,01) | 0,001 |

Як свідчать отримані дані, хворі на ХСН із цукровим діабетом 2 типу демонструють вірогідно більші рівні глюкози натще, HbA1c, ХС ЛПНЩ, вч-СРП, галектину-3, остеопротегерину, остеопонтину, адипонектину. Разом із цим, більш виражений дефіцит циркулюючих ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+СD309+Tie-2 був визначений саме у цієї когорти хворих. Звертає на себе увагу той факт, що вірогідних розбіжностей між когортами за концентрацією NT-proМНУП, рівнями гемоглобіну та сечової кислоти не отримано.

Аналіз медикаментозного лікування хворих на ХСН, які залучені у субдослідження із цукровим діабетом 2 типу, свідчить про те, що суттєвої різниці між когортами пацієнтів відносно фармакотерапії не виявлено. Єдиним винятком була абсолютна необхідність у призначенні метформіну та його комбінації із іншими антидіабетичними препаратами всім хворим на цукровий діабет 2 типу.

Уніваріантний регресійний аналіз показав, що наявність цукрового діабету 2 типу асоціюється із ФК ХСН (r = 0,48; P = 0,001), кількістю циркулюючих ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+ (r = -0,52; P = 0,003), рівням галектину-3 (r = 0,50; P = 0,001), ФВ ЛШ (r = -0,55; P = 0,001), співідношенням Е/Еm (r = 0,42; P = 0,001), співідношенням Е/Аm (r = 0,44; P = 0,001); NT-proМНУП (r = 0,36; P = 0,001), рівням остеопонтину (r = 0,39; P = 0,001), кількістю циркулюючих ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+Tie2+ (r = -0,48; P = 0,001), вч-CРП (r = -0,46; P = 0,001), адипонектином (r = 0,43; P = 0,001), остеопротегерином (r = 0,44; P = 0,001), ХС ЛПНЩ (r = 0,32; P = 0,001), АГ (r = 0,310; P = 0,001), загальним холестерином (r = 0,36; P = 0,04), палинням (r = 0,36; P = 0,042) та віком хворих (r = 0,34; P = 0,002).

Уніваріантний регресійний аналіз показав, що кількість циркулюючих ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+ асоціювалась із ФК ХСН (r = -0,58; P = 0,001), цукровим діабетом 2 типу (r = -0,52; P = 0,003), рівнем галектину-3 (r = -0,52; P = 0,001), ФВ ЛШ (r = 0,55; P = 0,001), співвідношенням Е/Еm (r = 0,42; P = 0,001), співвідношенням Е/Аm (r = 0,48; P = 0,001); рівнями NT-proМНУП (r = -0,362; P = 0,001), остеопонтину (r = -0,38; P = 0,001), вч-CРП (r = -0,56; P = 0,001), адипонектину (r = -0,33; P = 0,001), глікозильованого гемоглобіну (r = -0,52; P = 0,001), остеопротегерину (r = -0,44; P = 0,001), ХС ЛПНЩ (r = -0,32; P = 0,001), АГ (r = -0,320; P = 0,005), загального холестерину (r = -0,26; P = 0,04), палінням (r = -0,26; P = 0,042) та віком хворих (r = -0,25; P = 0,002).

Кількість циркулюючих ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+Tie2+ асоціюються із цукровим діабетом 2 типу (r = -0,52; P = 0,003), галектином-3 (r = -0,48; P = 0,003), ФВ ЛШ (r = 0,44; P = 0,001), остеопротегерином (r = -0,46; P = 0,001), ХС ЛПНЩ (r = -0,40; P = 0,003), співвідношенням Е/Еm (r = 0,41; P = 0,001), ФК ХСН (r = -0,65; P = 0,001), HbA1c (r = -0,51; P = 0,001), ІМТ (r = -0,48; P = 0,001), вч-CРП (r = -0,48; P=0,001), остеопонтином (r = -0,32; P = 0,001), адипонектином (r = -0,32; P = 0,003), NT-proМНУП (r = -0,41; P = 0,001), рівнем загального холестерину (r = -0,58; P = 0,043), схильністю до паління (r = -0,28; P = 0,002). Не було отримано асоціацій між кількістю циркулюючих ЕПК та медикаментами, що використовувалися для лікування.

Предиктори кількості проангіогенних ЕПК у хворих на ХСН були встановлені при проведенні уніваріантного та мультиваріантного регресійного аналізу (табл. 4.11).

Результати мультиваріантного регресійного аналізу показали, що цукровий діабет 2 типу, ФК ХСН, остеопротегерин, HbA1c, адипонектин, NT-proМНУП є незалежними предикторами зниження кількості циркулюючих ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+. Незалежними предикторами зменшення кількості циркулюючих ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+Tie2+ були цукровий діабет 2 типу, ФК ХСН, NT-proМНУП, остеопротегерин, HbA1c, адипонектин.

*Таблиця 4.11*

**Предиктори кількості проангіогенних ЕПК у хворих на ХСН. Результати уніваріантного і мультиваріантного регресійного аналізів**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанси | Уніваріантний аналіз | | | Мультиваріантний аналіз | | |
| коефі-цієнт β | 95% ДI | P | коефі-  цієнт β | 95% ДI | P |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Залежна змінна: кількість циркулюючих ЕПК з фенотипом CD14+CD309+ | | | | | | |
| ФК ХСН  (за NYHA) | -9,77 | -14,89; -8,55 | 0,001 | -2,17 | -5,10; -1,66 | 0,036 |
| Цукровий діабет  2 типу | -5,24 | -9,23; -1,38 | 0,001 | -1,27 | -1,40; -1,16 | 0,022 |
| Вік | -0,43 | -2,65; 1,06 | 0,006 | – | | |
| ІМТ | -0,88 | -3,11; 1,85 | 0,003 | – | | |
| АГ | -1,27 | -4,54; 0,37 | 0,006 | – | | |
| Схильність до паління | -1,12 | -2,18; 0,27 | 0,001 | – | | |
| ФВ ЛШ | 2,13 | 0,37; 5,16 | 0,003 | 1,02 | 0,16; 2,09 | 0,88 |
| Е/Еm | 1,33 | 0,90; 3,29 | 0,012 | 1,01 | 0,16; 2,28 | 0,82 |
| Е/Аm | 0,98 | 0,28; 4,11 | 0,016 | 0,44 | 0,15; 2,87 | 0,96 |
| вч-CРП | 5,67 | 2,19; 11,62 | 0,026 | 0,88 | 0,36; 1,04 | 0,64 |
| NT-proМНУП | -12,8 | -19,5; -8,65 | 0,001 | -5,34 | -7,11; -4,25 | 0,044 |
|  | | | | | | |
| *Продовж. табл. 4.11* | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Загальний холестерин | -2,31 | -4,44; -1,05 | 0,001 | -0,84 | -1,32; -0,56 | 0,72 |
| ХС ЛПНЩ | -0,95 | -1,99; -0,43 | 0,001 | -0,27 | -0,63; -0,12 | 0,68 |
| Остеопонтин | 6,33 | 3,17; 13,95 | 0,001 | 3,36 | 0,06; 5,81 | 0,066 |
| Остеопротегерин | 4,57 | 2,93; 7,75 | 0,001 | 2,05 | 0,77; 3,16 | 0,006 |
| HbA1c | 8,14 | 5,22; 17,51 | 0,003 | 5,32 | 3,16; 8,47 | 0,001 |
| Адипонектин | -9,15 | -15,4; -4,55 | 0,001 | -8,23 | -11,2; -6,10 | 0,001 |
| Залежна змінна: кількість циркулюючих ЕПК з фенотипом CD14+CD309+Tie2+ | | | | | | |
| ФК ХСН | -10,35 | -18,40; -6,67 | 0,003 | -5,32 | -7,19; -3,14 | 0,001 |
| Цукровий діабет 2 типу | -4,11 | -7,15; -2,04 | 0,003 | -1,02 | -1,82; -0,26 | 0,024 |
| ІМТ | -0,66 | -1,12; 0,12 | 0,001 | – | | |
| АГ | -1,55 | -2,43; 0.55 | 0,003 | – | | |
| Схильність до паління | -0,44 | -0,98; 0,14 | 0,001 | – | | |
| ФВ ЛШ | 2,44 | 0,65; 4,65 | 0,001 | 1,31 | 0,10; 2,36 | 0,056 |
| Е/Еm | 1,70 | 0,30; 2,60 | 0,001 | 0,43 | 0,03; 2.42 | 0,098 |
| Е/Аm | 1,68 | 0,20; 2,73 | 0,001 | 0,42 | 0,05; 2,80 | 0,088 |
| вч-CРП | 4,99 | 3,23; 10,50 | 0,003 | 1,20 | 0,15; 2,39 | 0,096 |
| NT-proМНУП | -14,2 | -21,1; -5,87 | 0,001 | -5,88 | -9,43; 3,17 | 0,003 |
| Загальний холестерин | -1,03 | -2,31; -0,88 | 0,002 | -0,17 | -0,32; -0,06 | 0,120 |
| ХС ЛПНЩ | -0,68 | -1,00; -0,28 | 0,003 | -0,12 | -0,27; -0,02 | 0,140 |
| Остеопонтин | 6,89 | 2,65; 10,80 | 0,003 | 1,12 | 0,13; 3,04 | 0,086 |
| Остеопротегерин | 5,11 | 2,65; 7,98 | 0,001 | 3,01 | 0,99; 5,76 | 0,001 |
| HbA1c | 7,90 | 6,05; 9,55 | 0,001 | 4,88 | 2,54; 7,03 | 0,001 |
| Адипонектин | -10,3 | -14,1; -6,34 | 0,001 | -8,90 | -11,8; -7,70 | 0,001 |

Використовуючи методи рекласифікації за допомогою С-статистики, було зіставлено прогностичну цінність предикторних моделей, які ґрунтуються на комбінації біомаркерів та клінічних ознак. Оскільки ФК ХСН є найбільш простим методом прогнозування перебігу ХСН, який асоціювався зі зниженням кількості циркулюючих ЕПК, саме ФК ХСН був відібраний як стандартна перша модель. В табл. 4.12 представлені результати порівняння прогностичної цінності моделей, які описують взаємовідносини між кількістю ЕПК із проангіогенними властивостями, ФК ХСН, остеопротегерином, NT-proМНУП, HbA1c, цукровим діабетом 2 типу, адипонектином.

*Таблиця 4.12*

**Прогностичні моделі, що представляють взаємовідносини між кількістю ЕПК із проангіогенними властивостями, ФК ХСН, остеопротегерином,**

**NT-proМНУП, HbA1c, цукровим діабетом 2 типу, адипонектином**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Прогностичні моделі | AUC  (95% ДI) | ΔAUC | Індекс IDI (±SE) | Відносне значення індексу IDI (у %) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Кількість циркулюючих ЕПК з фенотипом CD14+CD309+ | | | | |
| Модель 1 (ФК ХСН) | 0,624 | – | – | – |
| Модель 1 + NT-proМНУП | 0,688 | – | – | – |
| Модель 1 + NT-proМНУП проти Моделі 1 | – | 0,064;  P = 0,059 | 0,02 ± 0,005 | 3,8 |
| Модель 1 + остеопротегерин | 0,703 | – | – | – |
| Модель 1 + остеопротегерин проти Моделі | – | 0,079;  P = 0,024 | 0,01 ± 0,003 | 1,8 |
| *Продовж. табл. 4.12* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Модель 1 + цукровий діабет 2 типу | 0,720 | – | – | – |
| Модель 1 + цукровий діабет 2 типу проти Моделі 1 | – | 0,096;  P = 0,001 | 0,04 ± 0, 010 | 13,5 |
| Модель 1 + глікований гемоглобін | 0,646 | – | – | – |
| Модель 1 + глікований гемоглобін проти Моделі1 | – | 0,022;  P = 0,001 | 0,02 ± 0,005 | 1,9 |
| Модель 1 + адипонектин | 0,690 | – | – | – |
| Модель 1 + адипонектин проти Моделі 1 | – | 0,066;  P = 0,001 | 0,03 ± 0,009 | 7,1 |
| Model 1 + цукровий діабет + остеопротегерин | 0,750 | – | – | – |
| Модель 1 + цукровий діабет + остеопротегерин проти Моделі 1 | – | 0,126;  P = 0,001 | 0,05 ± 0,008 | 16,6 |
| Кількість циркулюючих ЕПК з фенотипом CD14+CD309+Tie2+ | | | | |
| Модель 1 (ФК ХСН) | 0,624 | – | – | – |
| Модель 1 + NT-proМНУП | 0,694 | – | – | – |
| Model 1 + NT-proМНУП проти Моделі 1 | – | 0,070;  P = 0,064 | 0,02 ± 0,01 | 4,1 |
| Модель 1 + остеопротегерин | 0,845 | – | – | – |
| Модель 1 + остеопротегерин проти Моделі 1 | – | 0,221;  P = 0,054 | 0,01 ± 0,012 | 2,1 |
| *Продовж. табл. 4.12* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Модель 1 + цукровий діабет 2 типу | 0,857 | – | – | – |
| Модель 1 + цукровий діабет 2 типу проти Моделі 1 | – | 0,233;  P = 0,0001 | 0,05 ± 0,011 | 17,9 |
| Модель 1 + глікований гемоглобін | 0,650 | – | – | – |
| Модель 1 + глікований гемоглобін проти Моделі 1 | – | 0,026;  P = 0,001 | 0,03 ± 0,009 | 3,1 |
| Модель 1 + адипонектин | 0,704 | – | – | – |
| Модель 1 + адипонектин проти Моделі 1 | – | 0,080;  P = 0,001 | 0,04 ± 0,012 | 8,6 |
| Модель 1 + цукровий діабет 2 типу + остеопротегерин | 0,923 | – | – | – |
| Модель 1 + цукровий діабет 2 типу + остеопротегерин проти Моделі 1 | – | 0,299;  P = 0,001 | 0,043 ± 0,006 | 19,5 |

Аналіз отриманих даних показав, що додавання до моделі ФК ХСН (Модель 1) хворих з цукровим діабетом та остеопротегерину суттєво підвищує предикторні властивості стандартного підходу щодо прогнозування вмісту ЕПК з проангіогенним потенціалом. Про це свідчить підвищення відносного індексу IDI на 16,6% для ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+та на 19,5% для ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+Tie2+.

Таким чином, прогностичні моделі, які включають три компоненти, є більш потужними, ніж такі, що включають тільки два компоненти. Все це вимагало проведення додаткового аналізу предикторної якості для моделей, створених на підставі клінічних та біомаркерних варіанс щодо прогнозування дефіциту проангіогенних ЕПК.

Для проведення цього аналізу було відібрано процедуру рекласифікації із подальшим порівнянням додаткового дискримінативу, який створюють обидві предикторні моделі (табл. 4.13).

*Таблиця 4.13*

**Аналіз предикторної якості для моделей, створених на підставі**

**клінічних та біомаркерних варіанс щодо прогнозування**

**дефіциту проангіогенних ЕПК**

|  |  |
| --- | --- |
| Модель з 3 компонентів проти моделі з двох компонентів | |
| Кількість CD14+CD309+ ЕПК | |
| 1 | 2 |
| Категорійний індекс NRI | 0,17 (95% ДI = 0,13-0,20) |
| Відсоток коректно рекласифікованих справжніх подій | 5 (Р = 0,16) |
| Відсоток коректно рекласифікованих хибних подій | 14 (Р = 0,022) |
| Некатегорійний індекс NRI | 0,51 (95% ДI = 0,35-0,64) |
| Відсоток коректно рекласифікованих справжніх подій | 11 (Р = 0,001) |
| Відсоток коректно рекласифікованих хибних подій | 22 (Р = 0,001) |
| Кількість CD14+CD309+Tie2+ ЕПК | |
| Категорійний індекс NRI | 0,16 (95% ДI = 0,13-0,20) |
|  | |
| *Продовж. табл. 4.13* | |
| 1 | 2 |
| Відсоток коректно рекласифікованих справжніх подій | 4 (Р = 0,16) |
| Відсоток коректно рекласифікованих хибних подій | 10 (Р = 0,042) |
| Некатегорійний індекс NRI | 0,39 (95% ДI = 0,30-0,45) |
| Відсоток коректно рекласифікованих справжніх подій | 15 (Р = 0,003) |
| Відсоток коректно рекласифікованих хибних подій | 17 (Р = 0,001) |

Аналіз отриманих даних показав, що в популяції пацієнтів із ХСН використання трикомпонентної моделі (ФК ХСН + цукровий діабет 2 типу + остеопротегерин) дозволяє додатково ідентифікувати майже 14% раніше не аналізованих подій (Р = 0,001).

Таким чином, трикомпонентна модель (ФК ХСН + цукровий діабет 2 типу + остеопротегерин) залишається найбільш потужною та оптимальною системою прогнозування дефіциту проангіогенних ЕПК у хворих на ХСН із цукровим діабетом 2 типу.

4.4 Субклінічний гіпотиреоз у хворих з ХСН

В субдослідження щодо визначення ролі субклінічного гіпотиреозу в еволюції ХСН було включено 53 хворих на документований субклінічний гіпотиреоз та 168 хворих на ХСН, у яких рівень ТТГ та/або вільних фракцій T3 і T4 знаходилися в межах референтних значень. Субклінічний гіпотиреоз було визначено відповідно до загальноприйнятих критеріїв [Surks MI, Ortiz E., Daniels GH, et al.]. Для всіх пацієнтів 1-ї групи рівень ТТГ перевищував 10 мкОД/л, а базальний рівень вільних фракцій T3 і T4 знаходився в межах референтних значень.

Більшість хворих з ХСН мали кардіоваскулярні фактори ризику (АГ, дисліпідемія) і клінічно значущі коморбідні стани, такі, як цукровий діабет (ЦД) 2 типу (11,8%) й ожиріння (37,8%) (табл. 4.14).

*Таблиця 4.14*

**Загальна характеристика хворих на з ХСН, які включені до субдослідження із СГ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Хворі на ХСН (n = 221) | Хворі на ХСН  із СГ  (n = 53) | Хворі на ХСН  без СГ  (n = 168) | P |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Вік, роки | 58,34±9,60 | 58,81±6,50 | 57,26±6,90 | 0,86 |
| Чоловіки, n (%) | 118 (53,3) | 28 (52,8) | 90 (53,4) | 0,88 |
| IФКХСН NYHA, n (%) | 38 (16,5) | 11 (20,8) | 27 (18,8) | 0,88 |
| II ФК ХСН NYHA, n (%) | 61 (28,4) | 12 (22,6) | 49 (29,5) | 0,01 |
| III ФК ХСН NYHA, n (%) | 81 (37,6) | 15 (28,3) | 66 (39,1) | 0,001 |
| IV ФК ХСН NYHA, n (%) | 41 (17,5) | 15 (28,3) | 26 (15,8) | 0,001 |
| АГ, n (%) | 127 (57,5) | 31 (58,5) | 96 (57,3) | 0,96 |
| Дісліпідемія, n (%) | 168 (70,6) | 48 (90,6) | 120 (71,6) | 0,001 |
| Цукровий діабет 2 типа,  n (%) | 27 (11,8) | 7 (13,2) | 20 (10,9) | 0,14 |
| Ожиріння, n (%) | 38 (37,8) | 14 (26,4) | 24 (14,3) | 0,001 |
| Післяінфарктний кардіосклероз, n (%) | 126 (56,7) | 31 (58,4) | 95 (56,4) | 0,24 |
| Прихільність до палиння, n (%) | 46 (19,6) | 15 (28,6) | 31 (18,2) | 0,001 |
| *Продовж. табл. 4.14* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ІМТ, кг/м2 | 24,1  (21,6-28,7) | 24,5  (20,4-25,6) | 23,3  (21,5-24,8) | 0,68 |
| АТ сист., мм рт. ст | 132 ± 8 | 134 ± 6 | 131 ± 7 | 0,84 |
| АТ діаст., мм рт. ст | 78 ± 5 | 79 ± 4 | 78 ± 5 | 0,92 |
| ЧСС, уд. в 1 хв. | 73,45 ± 6,14 | 74,90 ± 4,4 | 72,80 ± 5,2 | 0,48 |
| ФВ ЛШ, % | 42,80 ± 5,76 | 42,31 ± 3,54 | 43,60 ± 4,55 | 0,76 |
| ШКФ, 1,73 мл/ хв/м2 | 82,3  (68,7-102,6) | 81,2  (72,1-98,4) | 83,5  (78,1-101,2) | 0,05 |

Серед хворих з ХСН 53 людини мали документований СГ, а у інших не було отримано статистично значущих відмінностей в концентраціях Т3, Т4 і ТТГ в порівнянні зі здоровими особами. Крім того, обидві когорти пацієнтів з і без СГ не відрізнялися між собою за віком, гендерною приналежністю, частотою АГ, захворюванням на цукровий діабет 2 типу, ІМТ, рівнем АТ, ЧСС, ФВ ЛШ, ШКФ. Разом з тим, III і IV за NYHA ФК ХСН, дисліпідемія частіше спостерігалися у пацієнтів із СГ (P < 0,001 для всіх випадків) в порівнянні з пацієнтами без СГ. Навпаки, ожиріння частіше визначалось в когорті хворих без СГ (P < 0,001). Необхідно відзначити, що між обома когортами хворих на ХСН з і без СГ не було отримано істотних відмінностей в рівнях креатиніну, гемоглобіну, глюкози натще, HbA1c (табл. 4.15). Разом з тим, рівень загального холестерину та холестерину ЛПНЩ був достовірно вище (P = 0,047 і P = 0,046 відповідно), а ХС ЛПВЩ нижче (P = 0,044) у пацієнтів із СГ, ніж в осіб без дисфункції щитоподібної залози. Крім того, циркулюючий рівень NT-pro-МНУП і вч-CРП виявився достовірно вище в осіб із СГ, ніж без такого (P = 0,036 для обох випадків).

В загальній когорті пацієнтів із ХСН наявність СГ асоціювалася із ФК ХСН (r = 0,46; Р = 0,001), ФВ ЛШ (r = 0,44; Р = 0,014), NT-proМНУП (r = 0,42; p = 0,001), остеопротегерином (r = 0,38; Р = 0,001), галектином-3 (r = 0,38; Р < 0,01), вч-CРП (r = 0,36; Р < 0,01), остеопонтином (r = 0,34; Р = 0,001), кількістю циркулюючих ЕПГ з імунними фенотипами CD14+CD309+ (r = -0,44; Р = 0,001) та CD14+CD309+Tie2+ (r = -0,42; Р = 0,001), сечовою кислотою (r = 0,33; Р < 0,05).

*Таблиця 4.15*

**Вміст біологічних маркерів крові у пацієнтів, включених у дослідження**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Хворі на ХСН  (n = 221) | Хворі на ХСН із СГ  (n = 53) | Хворі на ХСН без СГ  (n = 168) | P |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Креатинін, мкмоль/л | 72,3  (58,7-92,6) | 74,2  (63,2–88,3) | 70,5  (59,6 – 88,4) | 0,068 |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 5,20  (3,3-9,7) | 5,29  (3,5-9,4) | 5,03  (3,7-8,4) | 0,28 |
| HbA1c, % | 6,8  (4,1-9,5) | 6,9  (4,3-9,1) | 6,6  (4,7-8,5) | 0,36 |
| Гемоглобін, г/л | 135,4  (128,5-146,1) | 134,3  (126,5-137,3) | 137,3  (124,7-142,1) | 0,06 |
| Загальний холестерин, моль/л | 5,2  (3,9-6,1) | 5,4  (4,7-6,0) | 5,0  (3,7-5,7) | 0,047 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,91  (0,89-1,12) | 0,90  (0,85-1,02) | 0,97  (0,92-1,04) | 0,044 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,63  (3,11-4,40) | 3,70  (3,52-4,32) | 3,52  (3,17-4,15) | 0,046 |
| Сечова кислота, мкмоль/л | 335  (253-401) | 361  (262-382) | 304  (212-356) | 0,052 |
|  | | | | |
| *Продовж. табл. 4.15* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| NT-proМНУП, пг/мл | 1977,2  (984,7-2993,2) | 2256,5  (995,3-3103,8) | 1490,4  (754,5-2370,5) | 0,036 |
| вч-CРП, мг/л | 7,34  (6,47-8,25) | 7,95  (6,90-8,12) | 6,92  (5,03-8,13) | 0,036 |
| Загальний T3, нмоль/л | 1,43  (1,09-2,15) | 1,52  (1,12-2,46) | 1,39  (1,11-2,19) | 0,48 |
| Вільний T3, пмоль/л | 5,92  (4,18-7,65) | 5,98  (4,63-7,87) | 5,85  (4,06-7,44) | 0,52 |
| Загальний T4, нмоль/л | 65,9  (68,2-110,3) | 66,1  (68,6-108,5) | 64,6  (67,5-112,7) | 0,66 |
| Вільний T4, нмоль/л | 13,5  (10,3-17,8) | 13,8  (10,9-18,0) | 12,9  (9,6-15,9) | 0,48 |
| ТТГ, мкЕд/л | 5,27  (2,92-12,1) | 18,62  (11,92-25,4) | 3,86  (2,36-4,57) | 0,001 |
| CD14+CD309+,  клітин /мкдL  (95% ДІ) | 0,296  (0,225-0,351) | 0,026  (0,015-0,032) | 0,037  (0,026-0,043) | 0,001 |
| CD14+СD309+ Tie-2+, клітин/мкл  (95% ДІ) | 0,032  (0,025-0,041) | 0,011  (0,008-0,015) | 0,04  (0,007-0,05) | 0,001 |

Всі пацієнти отримували лікування ХСН відповідно до діючих клінічних угод. Істотних відмінностей між групами пацієнтів з і без СГ не було виявлено. Виняток становить частота призначення статинів, яка в групі пацієнтів із СГ перевищує таку в осіб без СГ (табл. 4.16).

*Таблиця 4.16*

**Терапевтична стратегія у хворих з ХСН, які включені**

**до субдослідження із СГ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Лікарськи засоби | Хворі на ХСН з СГ (n = 53) | Хворі на ХСН без СГ (n = 168) | P |
| Інгібітори АПФ або АРА, n (%) | 53 (100) | 168 (100) | 1,0 |
| Ацетілсаліцілова кислота, n (%) | 42 (79,2) | 132 (78,5) | 0,92 |
| Інші антиагреганти, n (%) | 11 (20,8) | 36 (21,5) | 0,96 |
| Бета-адреноблокатори, n (%) | 43 (81,1) | 141 (83,9) | 0,88 |
| Блокатори нешвідких кальцієвих каналів, n (%) | 9 (17,0) | 27 (16,11) | 0,88 |
| Івабрадин, n (%) | 18 (34,0) | 60 (35,5) | 0,90 |
| Антагоністи мінералокортікоїдних рецепторів, n (%) | 20 (37,7) | 66 (39,4) | 0,76 |
| Діуретики, n (%) | 42 (79,3) | 135 (80,2) | 0,83 |
| Статіни, n (%) | 48 (90,6) | 123 (73,4) | 0,012 |
| Метформін, n (%) | 17 (32,1) | 69 (38,5) | 0,16 |
| Інші антидіабетичні препарати,  n (%) | 6 (11,3) | 21 (12,5) | 0,66 |

В уніваріантній лінійній регресійній моделі були виявлені асоціації між кількістю циркулюючих ЕПГ з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+CD309+ Tie2+. Так, кількість циркулюючих ЕПГ з імунним фенотипом CD14+CD309+ асоціювалася з NT-proМНУП (β = -0,59; r2 = 0,192, P = 0,001), ТТГ (β = 0,52; r2 = 0,178, P = 0,001), галектином-3 (β = -0,50; r2 = 0,108, P = 0,001), вч-CРП (β = -0,49; r2 = 0,108, P = 0,001), ФК ХСН за NYHA (β = -0,48; r2 = 0,104, P = 0,003), дисліпідемією (β = 0, 43; r2 = 0,10, P = 0,001), ЦД 2 типу (β = -0,43; r2 = 0,099, P = 0,001), ІМТ (β = -0,47; r2 = 0,194, P = 0,001) , остеопонтином (β = -0,42; r2 = 0,194, P = 0,01), ШКФ (β = -0,42; r2 = 0,095, P = 0,001), остеопротегерином (β = -0,40; r2 = 0,09, P = 0,001), рівнем креатиніну сироватки (β = -0,38; r2 = 0,150, P = 0,001), адипонектином (β = -0,36; r2 = 0,120, P = 0,002), сечовою кислотою крові (β = -0,36; r2 = 0,093, P <0,001), чоловічою статтю (β = -0,29; r2 = 0,071, P <0,001), віком (β = -0,25; r2 = 0,055, P = 0,001) і прихильністю до паління (β = -0,24; r2 = 0,045, P = 0,001).

Кількість циркулюючих ЕПГ з імунним фенотипом CD14+CD309+Tie2+асоціювалася з NT-proМНУП (β = -0,54; r2 = 0,23, P = 0,001), галектином-3 (β = -0,54; r2 = 0,22, P = 0,001), ТТГ (β = 0,52; r2 = 0,18, P = 0,001), ФК ХСН за NYHA (β = -0,48; r2 = 0,18, P = 0,003), вч-CРП (β = -0,48; r2 = 0,11, P = 0,001), дисліпідемією (β = 0, 42; r2 = 0,10, P = 0,001), ЦД 2 типу (β = -0,40; r2 = 0,099, P = 0,001), остеопротегерином (β = -0,40; r2 = 0,099, P = 0,003), рівнем креатиніну сироватки (β = -0,38; r2 = 0,150, P = 0,001), ІМТ (β = -0,38; r2 = 0,150, P = 0,001), остеопонтином (β = -0,36; r2 = 0,120, P = 0,01), ШКФ (β = -0,32; r2 = 0,095, P = 0,001), адипонектином (β = -0,36; r2 = 0,120, P = 0,002), сечовою кислотою крові (β = -0,36; r2 = 0,093, P < 0,001), чоловічою статтю (β = -0,29; r2 = 0,071, P < 0,001) і прихильністю до паління (β = -0,24; r2 = 0,045, P = 0,001).

У мультиваріантній моделі NT-proМНУП (β = 0,63), ТТГ (β = 0,55), ФК ХСН за NYHA (β = 0,47), галектин-3 (β = 0,46), вч-CРП (β = 0,46), цукровий діабет 2 типу (β = 0,38), дисліпідемія (β = 0,36), ІМТ (β = -0,49), концентрація сечової кислоти (β = 0,32) і креатиніну (β = -0,31) незалежно асоціювалися з дефіцитом ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+ (табл. 4.17). Дефіцит ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+Tie2+асоціювався із NT-proМНУП (β = 0,60), ТТГ (β = 0,58), ФК ХСН за NYHA (β = 0,44), галектином-3 (β = 0,40), вч-CРП (β = 0,38), цукровим діабетом 2 типу (β = 0,38), дисліпідемією (β = 0,32), ІМТ (β = -0,50), концентрацією сечової кислоти (β = 0,36) і креатиніном (β = -0,22).

Після видалення NT-proМНУП з мультиваріантної моделі ТТГ залишився незалежним предиктором зниження ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie2+.

*Таблиця 4.17*

**Фактори, що впливають на дефіцит циркулюючих проангіогенних ЕПК. Результати мультиваріантного лінійного регресійного аналізу**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Фактори | Залежна змінна: кількість ЕПК із фенотипом  CD14+CD309+ | | Залежна змінна: кількість ЕПК із фенотипом  CD14+CD309+Tie2+ | |
| Стандартизований коефіцієнт  β (± SE) | P | Стандартизований коефіцієнт  β (± SE) | P |
| NT-proМНУП | 0,63 (0,06) | < 0,001 | 0,60 (0,05) | < 0,05 |
| ТТГ | 0,55 (0,05) | < 0,001 | 0,58 (0,05) | < 0,01 |
| ФК ХСН за NYHA | 0,47 (0,07) | < 0,001 | 0,44 (0,06) | < 0,01 |
| Галектин-3 | 0,46 (0,08) | 0,001 | 0,40 (0,05) | 0,01 |
| вч-CРП | 0,46 (0,06) | 0,012 | 0,38 (0,05) | 0,01 |
| Цукровий діабет  2 типу | 0,38 (0,05) | 0,001 | 0,38 (0,05) | 0,001 |
| Дисліпідемія | 0,36 (0,06) | 0,001 | 0,32 (0,07) | < 0,05 |
| ІМТ | -0,49 (0,09) | < 0,001 | -0,50 (0,06) | < 0,001 |
| ШКФ | -0,30 (0,08) | 0,68 | -0,24 (0,05) | 0,12 |
| Вік | -0,24 (0,08) | 0,72 | -0,24 (0,06) | 0,72 |
| Сечова кислота | 0,32 (0,04) | 0,038 | 0,36 (0,05) | < 0,05 |
| Креатинін | -0,31 (0,09) | 0,044 | -0,22 (0,03) | 0,44 |
| Чоловіча стать | 0,25 (0,05) | 0,89 | 0,20 (0,04) | 0,89 |
| Схильність до паління | 0,22 (0,05) | 0,92 | 0,20 (0,05) | 0,98 |

Результати уніваріантного і мультиваріантного коригування за віком і статтю регресійного аналізу наведені в табл. 4.18.

Як видно з таблиці, незалежними предикторами дефіциту обох фенотипів проангіогенних ЕПК виявилися ТТГ (ВШ = 1,23 на 6,5 мкОД/л, P = 0,001), СГ (ВШ = 1,22; P = 0,001), NT-proМНУП (ВШ = 1,19; P = 0,001), ФК ХСН за NYHA (ВШ = 1,09; P = 0,001), вч-CРП (ВШ = 1,05 на 4,50 мг/л, P = 0,001), дисліпідемія (ВШ = 1,06; P = 0,001), концентрація сечової кислоти (ВШ = 1,04 на 9,5 ммоль/л, P = 0,022), галектин-3 (ВШ = 1,15 на 2,5 нг/мл, P = 0,001), остеопротегерин (ВШ =1,20 на кожні 325 пг/мл, P = 0,001).

*Таблиця 4.18*

**Предиктори дефіциту проангіогенних ЕПК із фенотипами**

**CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie2+. Результати коригованого за віком та статтю уні- і мультиваріантного регресійного аналізу**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанси | Уніваріантний аналіз | | | Мультиваріантний аналіз | | |
| ВШ | 95% ДІ | Р | ВШ | 95% ДІ | Р |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| NT-proМНУП на 400 пг/мл | 1,26 | 1,21-1,33 | 0,001 | 1,19 | 1,12-1,25 | 0,001 |
| СГ (є проти немає) | 1,24 | 1,18-1,35 | 0,001 | 1,22 | 1,17-1,32 | 0,001 |
| ТТГ на 6,5 мкЕд/л | 1,25 | 1,14-1,42 | 0,001 | 1,23 | 1,13-1,39 | 0,001 |
| Цукровий діабет 2 типу  (є проти немає) | 1,04 | 1,01-1,07 | 0,001 | 1,03 | 0,99-1,07 | 0,26 |
| ФК ХСН за NYHA | 1,12 | 1,06-1,20 | 0,003 | 1,09 | 1,03-1,14 | 0,001 |
| вч-CРП на 4,50 мг/л | 1,08 | 1,04-1,13 | 0,001 | 1,05 | 1,03-1,10 | 0,001 |
| Дисліпідемія  (є проти немає) | 1,06 | 1,03-1,12 | 0,002 | 1,06 | 1,04-1,11 | 0,001 |
| ІМТ на 0,5 кг/м2 | 0,92 | 0,88-0,98 | 0,001 | 0,96 | 0,91-1,02 | 0,23 |
| *Продовж. табл. 4.18* | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Креатинін на 30 мкмоль/л | 1,04 | 1,01-1,08 | 0,001 | 1,02 | 0,98-1,06 | 0,16 |
| Сечова кислота на 95 мкмоль/л | 1,08 | 1,03-1,11 | 0,001 | 1,04 | 1,02-1,07 | 0,022 |
| Остеопротегерин,  на кожні 325 пг/мл | 1,30 | 1,15-1,42 | 0,001 | 1,20 | 1,16-1,25 | 0,001 |
| Галектин-3  на кожні 2,5 нг/мл | 1,19 | 1,14-1,24 | 0,001 | 1,15 | 1,12-1,19 | 0,001 |

Таким чином, СГ виявився найбільш потужним фактором, який впливає на дефіцит обох фенотипів проангіогенних ЕПК та опосередкує порушення васкулярної репарації.

Загалом, отримані результати підтверджують гіпотезу про те, що традиційні і нетрадиційні фактори кардіоваскулярного ризику мають потужний вплив на кількість і, можливо, на життєздатність проангіогенних ЕПК, які беруть участь у функціонуванні васкулярної репаративної системи. Порушення останньої є причиною виникнення дисфункції ендотелію і васкулярного ремоделювання. Таким чином, внесок метаболічних факторів в еволюцію ХСН залежить від її здатності погіршувати васкулярний репаративний потенціал, а дефіцит проангіогенних ЕПК є єдиним і універсальним месенджером цього впливу.

За матеріалами розділу опубліковано роботи:

1. Березін О. Є., Кремзер О. О. Вивчення змін концентрацій N-термінального промозкового натрійуретичного пептиду у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *Вісник морської медицини*. 2012. № 3 (57). С. 44-54. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку*).

2. Березин А. Е., Кремзер А. А. Прогностическая ценность остеопротегерина как маркера атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных сахарным диабетом 2 го типа. *Кровообіг та гемостаз*. 2012. № 3 (37). C. 28-35. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку*).

3. Березин А. Е., Кремзер А. А. Предсказующая ценность мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного протеина как индикаторов тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с манифестной сердечной недостаточностью ишемического генеза в зависимости от наличия сахарного диабета 2 тип. *Архив клин. и експеримент. медицины*. 2013. Т. 22, № 2. С. 147-154. (*Здобувачем особисто проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку*).

4. Кремзер А. А. Взаимосвязь между циркулирующим уровнем остеопротегерина и инсулинорезистетностью у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического ґенеза. *Актуальные проблемы транспорт. медицины*. 2014. Т. 1 (38-1), № 4. С. 52-61.

5. Березин А. Е., Кремзер А. А., Самура Т. А. Взаимосвязь инсулинорезистентности с состоянием глобальной контрактильности и релаксационной способности левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического ґенеза / Березин А. Е., Кремзер А. А., Самура Т. А., Малиновский Я. В., Олешко С. В. *Серце і судини*. 2014. № 4. C. 52-61. (*Здобувачем особисто проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку*).

6. Березин А. Е., Кремзер А. А. Влияние субклинического гипотиреоза на паттерн циркулирующих эндотелиальных микрочастиц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Серце і судини*. 2015. № 4 (52). С. 23-30. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку*).

7. Березин А. Е., Кремзер А. А. Эндотелиальные прогениторные клетки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: взаимосвязь с уровнем мочевой кислоты. *Мед. наука України*. 2016. Т. 12 (3-4). С. 62-70. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтюдо друку*).

8. Serum Uric Acid Predicts Declining of Circulating Proangiogenic Mononuclear Progenitor Cells in Chronic Heart Failure Patients / Berezin A. E., Kremzer A. A., Samura T. A., Berezina T. A., Martovitskaya Y. V. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2014. № 6 (3). Р. 153-62. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку*).

9. Berezin A., Kremzer A. The relationship between serum uric acid level and concentration of proangiogenic mononuclear progenitor cells in patients with chronic heart failure. *J. of Clin. and Exp. Invest*. 2014. № 5 (4). Р. 443-446. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку*).

10. Березін О. Є., Кремзер О. О. Рівень сечової кислоти як незалежний предиктор васкулярної кальцифікації у хворих на документовану ішемічну хворобу серця із збереженою контрактильною здатністю лівого шлуночка. *Укр. кардіол. журн.* : Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України, 18-20 верес. 2013 р. К., 2013. Дод. 4/2013. С. 259-260. (*Здобувачем особисто проведено систематизацію даних, підготовлено матеріали до друку*).

11. Berezin A., Kremzer A. Circulating osteoprotegerin as a marker of coronary vasculature damage in diabetic populations. *Eur. J. of Heart Fail*. : Heart Failure Congress, 25-28 May 2013. Lisbon, 2013. Vol. 15, Suppl. 1. P. 1821. (*Здобувачем особисто проведено систематизацію даних, підготовлено матеріали до друку*).

12. Berezin A., Kremzer A. Circulating apoptotic small-size microparticles as predictors of worsening of symptomatic chronic heart failure. *Eur. Нeart J. Cardiovascular Іmaging*. 2015. P. 71. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічні дані, сформульовано висновки,підготовлено матеріали до друку*).

13. Berezin A., Kremzer A. Predictive role of circulating endothelial-derived apoptotic microparticles in chronic heart failure with atrial fibrillation. *Europace*. 2015. Vol. 17, Suppl. 3. Р. iii90. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал, підготовлено матеріали до друку*).

14. Pattern of endothelial progenitor cells and apoptotic endothelial cell-derived microparticles differentiates preserved from reduced left ventricular ejection fraction chronic heart failure / Berezin A., Kremzer A., Berezina T., Samura T., Gromenko O. *Eur. J. of Heart Fail.* 2016. Vol. 18, Suppl. 1. Р. 8-521. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал та підготовлено тези до друку*).

15. Endothelial progenitor cells and apoptotic endothelial cell-derived microparticle as biomarker of chronic heart failure phenotype / Berezin А., Kremzer A., Berezina T., Samura T. *Eur. J. of Heart Fail*. 2017. Vol. 19, Suppl. S1. PP. 5-601. (*Здобувачем особисто розроблено структуру тез, сформульовано висновки, підготовлено матеріали до друку*).

16. Кремзер А. А. Концентрация мочевой кислоты в крови как прогностический маркер эндотелиальной репарации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Щорічні терапевтичні читання пам’яті академіка Любові Трохимівни Малої: Медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд у майбутнє* : Матеріали наук.-практ. конф. з міжнарод. участю, 20 квіт. 2017 р. Х., 2017. С. 156.

РОЗДІЛ 5

прогнозування клінічного перебігу ХСН із використанням оригінальної предикторної моделі, яка побудована на оптимальній комбінації біологічних маркерів

Припускається, що біологічні маркери, які здатні відображати різні сторони патогенезу ХСН (натрійуретичні пептиди, галектин-3, С-реактивний протеїн, сечова кислота), можуть бути вельми привабливими для створення мультимаркерних прогностичних моделей, які підвищують загальну чутливість та передбачувану специфічність. У зв’язку з цим багато дослідників схиляється до думки про те, що оптимальна комбінація біомаркерів може дати більше переваг у створенні найбільш адекватної прогностичної моделі для пацієнтів з ХСН. Відкритим залишається питання про те, комбінація яких саме біомаркерів є найкращою для створення прогностичних моделей для хворих на ХСН.

З метою визначення найбільш оптимальної комбінації біологічних маркерів із предикторною цінністю при тривалому спостереженні було створено оригінальну модель прогнозування перебігу ХСН. Медіана періоду спостереження за пацієнтами, включеними в дослідження, склала 2,76 року (розмах = 1,8-3,4 року). Протягом цього періоду було зареєстровано 43 смертельних випадки (11,1%).

Для клінічних випадків, які було взято за підставу для оцінки перебігу ХСН, в дослідженні використовувалася певна градація. Серед усіх смертельних випадків 35 подій (81,4%) були безпосередньо пов’язані з прогресуванням ХСН, а 8 епізодів (16,6%) визнані як раптова серцева смерть, випадки фатального інфаркту міокарда або системна тромбоемболія. Крім того, 206 хворих були госпіталізовані повторно у зв’язку з прогресуванням ХСН і 36 госпіталізацій були пов’язані з іншими кардіоваскулярними причинами.

Загальна кількість кардіоваскулярних подій, які вдалося ідентифікувати, склала 285 (73,5% від загальної кількості включених пацієнтів). Дані про частоту виникнення несприятливих фатальних і не- фатальних клінічних результатів у зіставленні з показниками смертності, розрахованими за допомогою Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, Barcelona Bio-HF, представлені в табл. 5.1.

*Таблиця 5.1*

**Зіставлення частоти виникнення несприятливих клінічних результатів**

**з очікуваними показниками**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Період, роки | | | | |
| 1 рік | 2 роки | | 3 роки | |
| 1 | 2 | 3 | | 4 | |
| Кількість смертельних випадків, n | 15 | 33 | | 43 | |
| Кількість повторних госпіталізацій, n | 98 | 154 | | 242 | |
| Фактичний показник летальності від усіх причин, % | 3,9 | 8,5 | | 11,1 | |
| Очікуваний показник летальності від усіх причин (%), розрахований за допомогою Seattle Heart Failure Model | 3,6  (МКІ = 2-5) | 8,5  (МКІ = 6-12) | | 8,5  (МКІ = 6-12) | |
| Очікуваний показник летальності від усіх причин (%), розрахований за допомогою Heart Failure Risk Calculator | 4,8  (МКІ = 3,9-5,6) | – | | 12,2  (МКІ =  10,4-14,7) | |
| Очікуваний показник летальності від усіх причин (%), розрахований за допомогою Barcelona Bio-HF, за виключенням даних про рівень | 2,17  (МКІ =  2,3-2,5) | 4,81  (МКІ =  4,5-5,2) | | 7,84  (МКІ =  7,22-8,36) | |
| *Продовж. табл. 5.1* | | | | | |
| 1 | 2 | | 3 | | 4 |
| біомаркерів (NT-proМНУП) |  | |  | |  |
| Очікуваний показник летальності від усіх причин (%), розрахований за допомогою калькулятора Barcelona | 2,37  (МКІ =  2,33-2,47) | | 5,25  (МКІ =  5,15-5,39) | | 8,54  (МКІ =  8,20-8,82) |
| Bio-HF із включенням даних про рівень біомаркерів (NT-pro-МНУП) | 2,40  (МКІ =  2,39-2,50) | | 5,30  (МКІ =  5,13-5,51) | | 8,60  (МКІ =  8,40-8,90) |
| Фактичний показник повторної госпіталізації, % | 25,3 | | 39,6 | | 62,4 |
| Очікуваний показник повторної госпіталізації, % | 21,5  (МКІ =  15,6-29,7) | | – | | – |

Такі біологічні маркери, як рівень глюкози натще, креатиніну, HbA1c і загального холестерину не були внесені в мультиваріантний регресійний аналіз, оскільки в уніваріантній регресійній моделі не продемонстрували високого предикторного потенціалу щодо настання несприятливих клінічних результатів.

Використовуючи С-статистику, було встановлено, що вісім відібраних незалежних предикторів істотно не відрізнялися від АВС-моделі, яка включала ці чинники як безперервні змінні (С-статистика = 0,81; 95% ДІ = 0,79-0,95; Р = 0,001). Разом з тим, в бінарній моделі були отримані дані про те, що такі предиктори, як остеопротегерин і рівень циркулюючих ЕПК CD14+CD309+Tie2+ вірогідно відрізняються від АВС-моделі (С-статистика = 1,04; 95% ДІ = 1, 01-1,06; Р = 0,001).

У зв’язку з вищевикладеним, для виконання процедури рекласифікації і побудови шкали оцінки кардіоваскулярного ризику були відібрані тільки деякі біологічні маркери, а саме: рівні NT-proМНУП, галектину-3, hs-CРП, остеопротегерину, кількості циркулюючих ЕПК з фенотипом CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie2+. Для виконання процедури рекласифікації кожному з незалежних предикторів було присвоєно значення 1 од. При відсутності будь-якого із зазначених предикторів призначалося значення 0 од. Індекс величини кардіоваскулярного ризику розраховувався шляхом математичного підсумовування рангів всіх незалежних предикторів, які зустрічалися у пацієнтів, включених у дослідження (від 0 од. до 6 од).

Отримані дані показали, що середня величина індексу кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з ХСН становить 3,17 од. (95% ДІ = 1,65-5,10 од.)

Необхідно відзначити, що в табл. не вказані очікувані величини щорічної смертності через три роки спостереження, оскільки Seattle Heart Failure Model не здатна представляти дані тільки для одно-, дво- і п’ятирічного періоду спостереження.

Для подальших розрахунків очікувані величини щорічної смертності через 3 роки спостереження були умовно прийняті еквівалентними дворічним. Система Heart Failure Risk Calculator не дозволяє розраховувати ризик загальної летальності через 2 роки спостереження, у зв'язку з чим очікувані дані не можуть бути отримані. Модель Barcelona Bio-HF використовувалася як з, так і без додаткового виміру рівня циркулюючих біомаркерів (NT-pro-МНУП). Апроксимація даних National Heart Care Project дозволила отримати тільки величину однорічного ризику повторних госпіталізацій.

Використовуючи уні- і мультиваріантний регресійний аналіз Кокса, було встановлено, що незалежна прогнозуюча цінність щодо виникнення несприятливих клінічних результатів властива таким біологічним маркерам: рівням NT-proМНУП (ВШ = 1,37 на кожні 10 ммоль/л; 95% ДІ = 1,08-2,10; Р = 0,001), галектину-3 (ВШ = 1,46 на кожні 2,5 нг/мл; 95% ДІ = 1,22-1,89; Р = 0,003), hs-CРП (ВШ = 1,12 на кожен 1 мг/л; 95% ДІ = 1,03-1,25; Р = 0,001), остеопротегерину (ВШ = 1,19 кожні 325 пг/мл; 95% ДІ = 1,12-1,33; Р = 0,001), рівню циркулюючих ЕПК з фенотипами CD14+CD309+ (ВШ=1,05 на кожні -10 × 10-4%) та CD14+CD309+Tie2+ (ВШ = 1,06 на кожні -0,2 × 10-4%; 95% ДІ = 1,01-1,09; Р = 0,001) (табл. 5.2).

*Таблиця 5.2*

**Показники згідно результатам уніваріантного і мультиваріантного регресійного аналізу за методом Кокса**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанси | Уніваріантний аналіз | | | Мультиваріантний аналіз | | |
| ВШ | 95% ДІ | Р | ВШ | 95% ДІ | Р |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Креатинін, на кожні 30 мкмоль/л | 1,06 | 1,01-1,11 | 0,001 | 1,02 | 0,87-1,06 | 0,12 |
| Глюкоза натще, на кожні  3 ммоль/л | 1,04 | 0,96-1,09 | 0,002 | – | | |
| HbA1c, на кожні 1% | 1,05 | 1,01-1,07 | 0,002 | – | | |
| Загальний холестерин, на  -1 ммоль/л | 1,08 | 1,01-1,09 | 0,001 | – | | |
| Сечова кислота, на кожні  100 мкмоль/л | 1,08 | 1,03-1,09 | 0,001 | 1,03 | 0,92-1,08 | 0,16 |
| NT-proМНУП, на кожні  400 пг/мл | 1,97 | 1,25-3,06 | 0,001 | 1,37 | 1,08-2,10 | 0,001 |
| Галектин-3, на кожні 2,5 нг/мл | 2,16 | 1,78-3,77 | 0,001 | 1,46 | 1,22-1,89 | 0,003 |
| hs-CРП, на кожні 1 мг/л | 1,42 | 1,22-1,87 | 0,001 | 1,12 | 1,03-1,25 | 0,001 |
|  | | | | | | |
| *Продовж. табл. 5.2* | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Остеопротегерин, на кожні  325 пг/мл | 1,34 | 1,18-1,62 | 0,006 | 1,19 | 1,12-1,33 | 0,001 |
| Остеопонтин, на кожні 65 нг/мл | 1,16 | 1,03-1,36 | 0,002 | 0,95 | 0,87-1,11 | 0,34 |
| Адипонектин, на кожні  3,5 мкг/мл | 1,05 | 1,01-1,09 | 0,006 | 1,03 | 0,89-1,07 | 0,12 |
| ЕПК CD14+CD309+, на кожні  -10 × 10-4% | 1,12 | 1,05-1,27 | 0,001 | 1,05 | 1,01-1,11 | 0,001 |
| ЕПК CD14+CD309+Tie2+, на кожні -0,2 × 10-4% | 1,15 | 1,03-1,29 | 0,006 | 1,06 | 1,01-1,09 | 0,001 |

Розподіл частоти кожного з незалежних предикторів у відібраній популяції пацієнтів з ХСН показано на рис. 5.1. Аналіз кількості кардіоваскулярних подій в залежності від величини рангу шкали ризику для пацієнтів з ХСН показав, що має місце тісний зв’язок між величиною рангу, отриманого після процедури рекласифікації, і сумарною частотою виникнення фатальних і не- фатальних кардіоваскулярних випадків у досліджуваній когорті хворих (r = 0,72; Wald χ2 = 11,9; Р = 0,001).

При цьому величина ВШ щодо виникнення кардіоваскулярних клінічних подій прогресивно зростає пропорційно підвищенню рангу на 1 од. Стратифікацію пацієнтів із ХСН в залежності від величини ВШ виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій наведено на рис. 5.2.

Можна припустити, що ранги шкали оцінки ризику з сумарною величиною менше 4 од. відображають відносно низький ризик виникнення несприятливих клінічних подій, а більш високі значення рангів – високий кардіоваскулярний ризик відповідно.

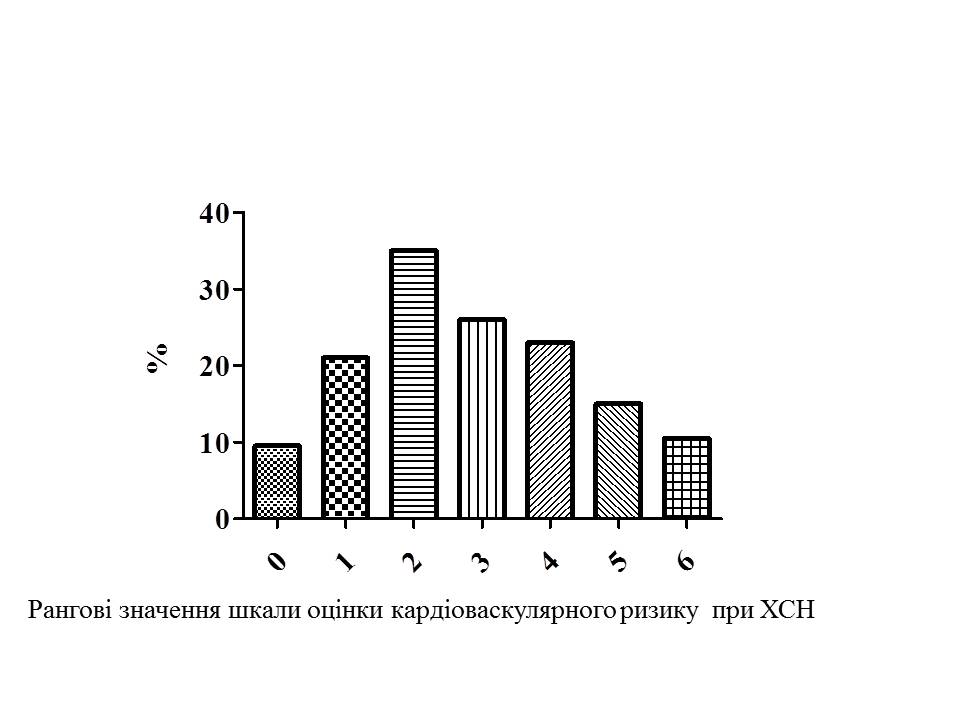


Рис. 5.1. Розподіл частоти різних рангів для оцінки кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із ХСН

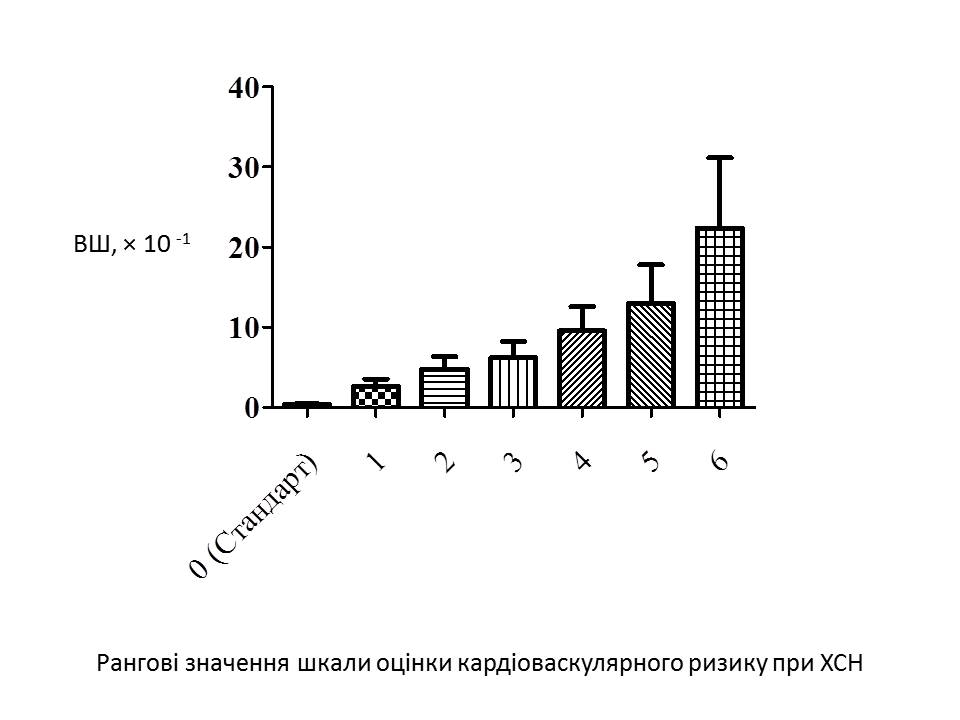


Рис. 5.2. Стратифікація пацієнтів з ХСН в залежності від величини відносин шансів виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій

Побудова кривих Каплана-Мейера виконувалася для пацієнтів з ХСН, стратифікованих у дві групи в залежності від рангу високого або низького ризику настання несприятливих клінічних подій (рис. 5.3).

Звертає на себе увагу той факт, що накопичення клінічних кінцевих точок для двох когорт пацієнтів з різними величинами кардіоваскулярного ризику, визначених за допомогою біологічних маркерів, продемонструвало раннє (приблизно через 40 тижнів після початку дослідження) розходження кривих виживаності, яке під кінець періоду спостереження досягало рівня Р < 0,001.

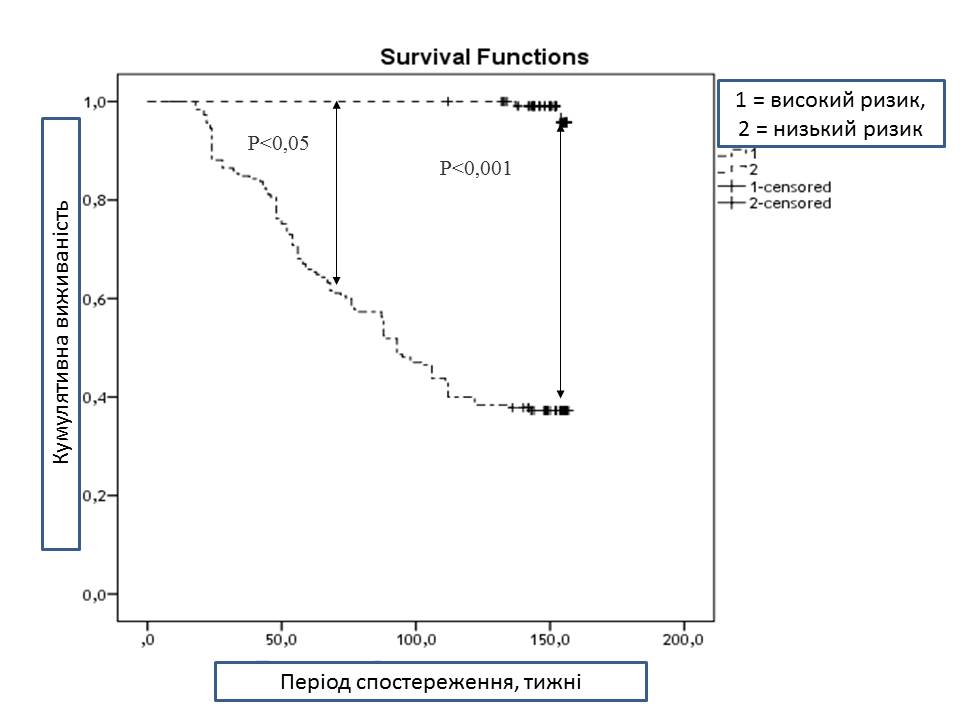


Рис. 5.3. Результати аналізу виживаності Каплана-Мейера для пацієнтів з відносно високим ризиком виникнення кардіоваскулярних подій (сумарний ранг більше 5) у порівнянні з хворими низького ризику (сумарний ранг менше 4)

Таким чином, використання шкали оцінки ризику ймовірності виникнення фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій, побудованої на основі вимірювання концентрації циркулюючих біомаркерів (NT-proМНУП, галектину-3, вч-CРП, остеопротегерину, вмісту циркулюючих ЕПК з фенотипами CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie2+), дозволяє досить достовірно прогнозувати ймовірність виживання пацієнтів з ХСН незалежно від їх віку, гендерної приналежності, стану контрактильної функції міокарда лівого шлуночка та кількості коморбідних станів.

При зіставленні надійності і прогнозуючій цінності різних моделей в якості стандартних були обрані Seattle Heart Failure Model для показника загальної смертності і National Heart Care Project для показника повторної госпіталізації. Результати проведеного аналізу представлені в табл. 5.3.

*Таблиця 5.3*

**Зіставлення надійності і прогнозуючої цінності різних шкал оцінки ризику**

**загальної летальності і повторних госпіталізацій**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель | AUC ROC | | P | | IDI, % | | P | NRI, % | P |
| 1 | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | 6 | 7 |
| Прогнозування ризику загальної летальності впродовж одного року спостереження | | | | | | | | | |
| Seattle Heart Failure Model (Standard) | 0,738 ± 0,16 | | 0,001 | | – | | – | – | – |
| Heart Failure Risk Calculator | 0,779 ± 0,19 | | 0,001 | | 6,4 ± 0,7 | | 0,001 | 10,1 ± 0,99 | 0,002 |
| Barcelona Bio-HF без використання біомаркерів | 0,788 ± 0,15 | | 0,002 | | 7,9 ±0,10 | | 0,001 | 12,8 ± 1,21 | 0,002 |
| Barcelona Bio-HF з використанням біомаркерів | 0,798 ± 0,13 | | 0,002 | | 11,4 ±0,23 | | 0,003 | 15,7 ± 1,18 | 0,001 |
| Biomarker risk predictive score\* | 0,803 ± 0,11 | | 0,001 | | 13,9 ±0,35 | | 0,001 | 19,6 ± 1,65 | 0,002 |
| *Продовж. табл. 5.3* | | | | | | | | | |
| 1 | 2 | | 3 | | | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Прогнозування ризику загальної летальності впродовж двох років спостереження | | | | | | | | | |
| Seattle Heart Failure Model (Standard) | 0,722 ± 0,15 | | 0,002 | | | – | – | – | – |
| Barcelona Bio-HF без використання біомаркерів | 0,732 ± 0,16 | | 0,003 | | | 5,3 ± 0,3 | 0,001 | 6,8 ± 0,92 | 0,003 |
| Barcelona Bio-HF  з використанням біомаркерів | 0,744 ± 0,14 | | 0,001 | | | 6,8 ± 0,5 | 0,001 | 7,5 ± 1,10 | 0,003 |
| Biomarker risk predictive score | 0,768 ± 0,11 | 0,001 | | | | 10,1 ± 1,02 | 0,001 | 17,1 ± 1,54 | 0,001 |
| Прогнозування ризику загальної летальності впродовж трьох років спостереження | | | | | | | | | |
| Seattle Heart Failure Model (Standard) | 0,743 ± 0,12 | 0,002 | | | | – | – | – | – |
| Heart Failure Risk Calculator | 0,788 ± 0,14 | 0,001 | | | | 7,2 ± 0,2 | 0,001 | 12,5 ± 1,09 | 0,001 |
| Barcelona Bio-HF без використання біомаркерів | 0,796 ± 0,12 | 0,003 | | | | 7,9 ± 0,5 | 0,001 | 17,6 ± 1,23 | 0,002 |
| Barcelona Bio-HF  з використанням біомаркерів | 0,805 ± 0,09 | 0,001 | | | | 11,4 ± 1,12 | 0,003 | 22,1 ± 1,55 | 0,001 |
|  | | | | | | | | | |
| *Продовж. табл. 5.3* | | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | | | | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Biomarker risk predictive score | 0,818 ± 0,14 | 0,001 | | | | 13,9 ± 1,15 | 0,001 | 28,9 ± 2,3 | 0,002 |
| Прогнозування ризику повторних госпіталізацій впродовж одного року спостереження | | | | | | | | | |
| National Heart Care Project (Standard) | 0,762 ± 0,16 | 0,001 | | – | | | – | – | – |
| Biomarker risk predictive score | 0,844 ± 0,15 | 0,001 | | 15,5 ± 1,60 | | | 0,002 | 31,7 ± 2,77 | 0,001 |

Примітка.\* Biomarker risk predictive score – оригінальна шкала оцінки ризику несприятливих клінічних подій

На основі аналізу отриманих даних для всіх напрямків прогнозування (загальна летальність і повторна госпіталізація) запропонована нова оригінальна система оцінки ризику загальної летальності і повторної госпіталізації хворих з ХСН, яка дозволяє істотно підвищити специфічність одно-, дво- і трирічного прогнозу при досить високому дискримінаційному потенціалі, достовірно перевищує стандартні значення інших прогностичних моделей, таких, як Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, а також National Heart Care Project для однорічного періоду спостереження та Barcelona Bio-HF для дво- і трирічного спостереження.

Таким чином, нова модель, побудована на основі вимірювання рівня циркулюючих біомаркерів, демонструє більш високий дискримінаційний потенціал для пацієнтів з ХСН при наявності коморбідних станів (включаючи цукровий діабет), ніж раніше створені прогностичні моделі. Винятком є Barcelona Bio-HF (з використанням біомаркерів), яка дозволяє розраховувати величину однорічної загальної летальності для пацієнтів з ХСН з близькою предикторною цінністю до нової біомаркерної моделі. Разом з тим, для показника загальної летальності в умовах дво- і трирічного спостереження нова модель виявляється більш точною.

В якості ілюстрації нижче наведені приклади з оригінальних історій хвороб пацієнтів, які увійшли до груп спостереження та у прогнозуванні яких було використано різні біомаркерні моделі.

*Спостереження 1*

Пацієнт Г., 1938 р. н. (історія хвороби № 831) перебував на стаціонарному лікуванні в госпітальному відділенні Запорізької обласної клінічної лікарні з 30.01.12 по 14.02.12 р із діагнозом: ІХС: стенокардія напруження III ФК, постінфарктний кардіосклероз (1999 р.), аневризма верхівки, ЗСЛШ. СН II А ст. III ФК NYHA. Гіпертонічна хвороба III ст., високий кардіоваскулярний ризик. Дисциркуляторна енцефалопатія 2 ст., когнітивне зниження. Атеросклероз. Оклюзія правої внутрішньої сонної артерії. Патологічна звивистість правої хребетної артерії. Судинно-мозкова недостатність 3 ст. Хронічний цистит.

Скарги на ниючі болі в ділянці серця, інколи – почуття прискореного серцебиття, періодичне підвищення артеріального тиску до 160/100 мм рт.ст., задишку при помірному фізичному напруженні, кашель з відходженням слизового мокротиння, хиткість ходи, шум у голові, запаморочення.

Анамнез захворювання: Хворіє понад 20 років. У 1999 році переніс Q-інфаркт міокарда задньої локалізації. У 2014 році вперше з’явилися ознаки ХСН (набряки кінцівок). Амбулаторно приймає: бісопролол 2,5 мг вранці, аспірин 75 мг внутрішньо, лізиноприл 40 мг на добу. Щорічно проходить курс лікування в госпітальному відділенні ЗОКЛ у зв’язку із прогресуванням ХСН. Останнє погіршення близько 1 місяця, коли стали зростати кількість та інтенсивність перерахованих вище скарг. Протягом останніх 2 тижнів редидував набряковий синдром, зменшилась кількість сечі, з’явилася задишка у стані спокою із погіршенням у горизонтальному положенні.

Об’єктивно: Стан середнього ступеня важкості. Свідомість ясна. Положення вільне. Статура: нормостенік. Шкірні покрови і видимі слизові помірно вологі, чисті. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Периферичні набряки стоп і гомілок. Перкуторно над легенями: коробковий звук. Аускультативно: дихання жорстке, розсіяні сухі хрипи, в нижніх відділах симетричні дрібнопузирчаті вологі хрипи. Межі відносної тупості серця: права – 0,5 см назовні від правого краю грудини, ліва – на 1 см назовні від лівої средньоключичної лінії, верхня – на 3 ребрі. Аускультативно: тони приглушені. Акцент II тону на аорті, систолічний шум на верхівці. Діяльність серця ритмічна. ЧСС – 98 за хв. Пульс – 98 за хв. АТ – 110/70 мм. рт. ст. Зів без особливостей. Мигдалини не збільшені. Язик чистий, вологий. Живіт при пальпації м’який, безболісний. Пальпаторно печінка виступає з-під краю реберної дуги на 4 см. Край печінки гострий, гладкий, еластичний, безболісний. Селезінка не пальпується. Кишечник без особливостей. Симптом постукування негативний з обох боків. Сечовипускання вільне, безболісне. Випорожнення без особливостей. Сон не порушений.

ЕКГ (30.01.12) Вольтаж збережений. Ритм синусовий. Електрична вісь відхилена вліво. Позиція проміжна. ЧСС = 98 за 1 хв. Ознаки гіпертрофії міокарда ЛШ з перевантаженням. Рубцеві зміни міокарда по задній стінці ЛШ.

Ехо-КС (14.02.12) Склероз аорти, АК, МК. Дилатація ЛШ, ЛП. Розширення аорти. Рубець середньої третини міжшлуночкової перетинки верхівки і задньої стінки лівого шлуночка (аневризма). Виражена систолічна дисфункція ЛШ (ФВ – 39,8%). ПМК 2 ст., регургітація 2 ст. зі змінами стулок. Легенева гіпертензія 2 ст., трикуспідальна регургітація 2 ст. Гіпертрофія верхньої третини МШП.

Проведене ретельне обстеження пацієнта та обчислення ризику загальної летальності і повторних госпіталізацій хворих на ХСН за допомогою найбільш сучасних шкал оцінки ризику, а саме: Seattle Heart Failure Model (рис. 5.4), Heart Failure Risk Calculator (рис. 5.5), Barcelona Bio-HF без використання біомаркерів та Barcelona Bio-HF з використанням біомаркерів (рис. 5.6).

Узагальнені результати після обчислювання ризику загальної летальності впродовж одного, двох, п’яти років спостереження у хворого наведені у табл. 5.4.

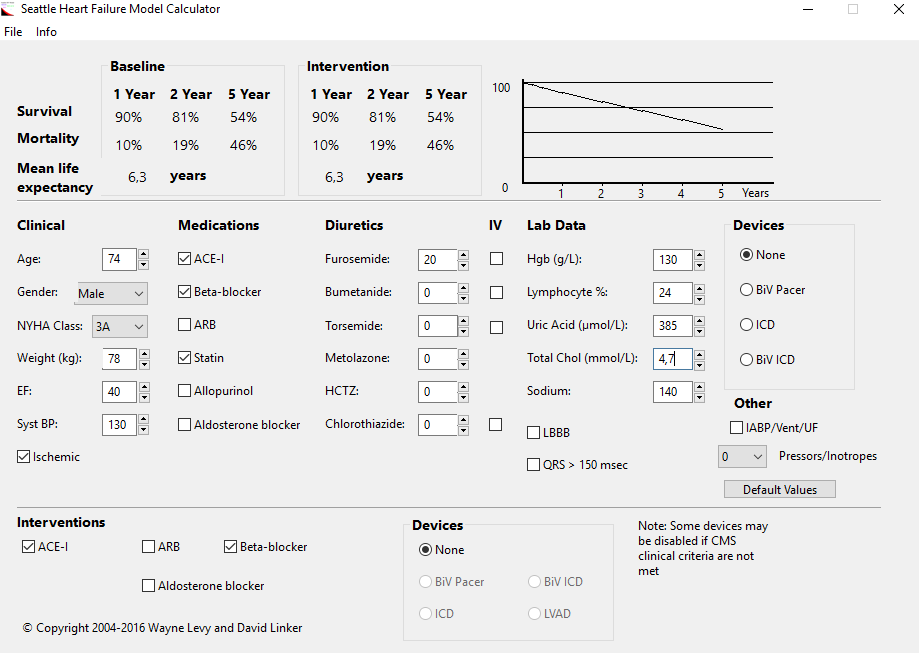


Рис. 5.4. Приклад обчислювання показників виживаності, смертності та очікуваної тривалості життя за методом Seattle Heart Failure Model для пацієнта 1

Як свідчать наведі дані, показник очікуваної одно-, дво-, трирічної виживаності у цього хворого складав 90%, 81%, 54%. При цьому розрахункова одно-, дво-, трирічна смертність склала 10%, 19%, 46%. Таким чином, за даними Seattle Heart Failure Model, для цього пацієнта ймовірність виживаності через три роки не перевищує 50%.

При використанні Heart Failure Risk Calculator (рис. 5.5) ймовірність настання смертельного результату протягом трьох років складає 36,9%, незалежно від того, що хворому призначено адекватне лікування ХСН згідно з національними рекомендаціями щодо профілактики та лікування ХСН, а цільові дози основних лікарських засобів, які безпосередньо впливають на перебіг ХСН, є оптимальними.

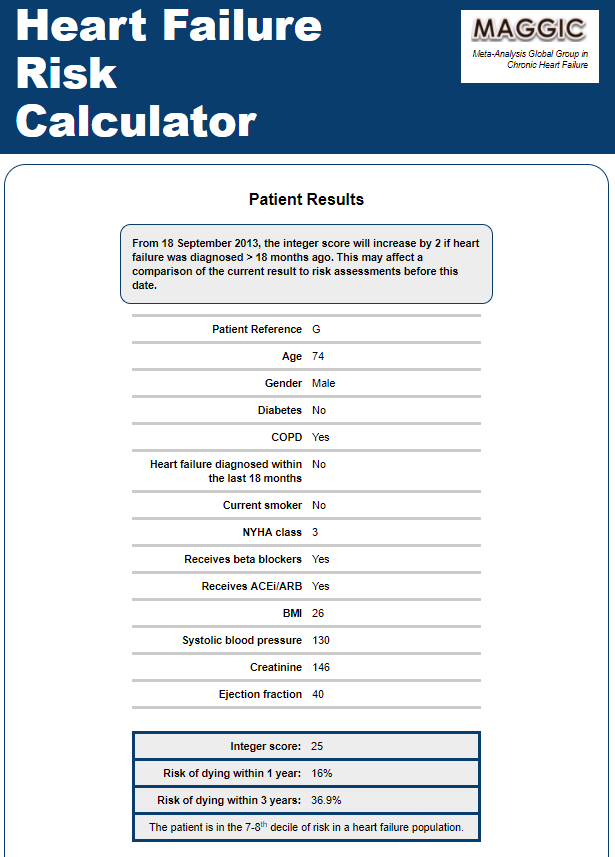


Рис. 5.5. Приклад обчислювання показників виживаності та смертності із використанням Hear tFailure Risk Calculator пацієнта 1

При застосуванні Barcelona Bio-HF без використання біомаркерів та Barcelona Bio-HF з використанням біомаркерів (рис. 5.6) показники очікуваної тривалості життя складали 3,1 року та 4,1 року відповідно.

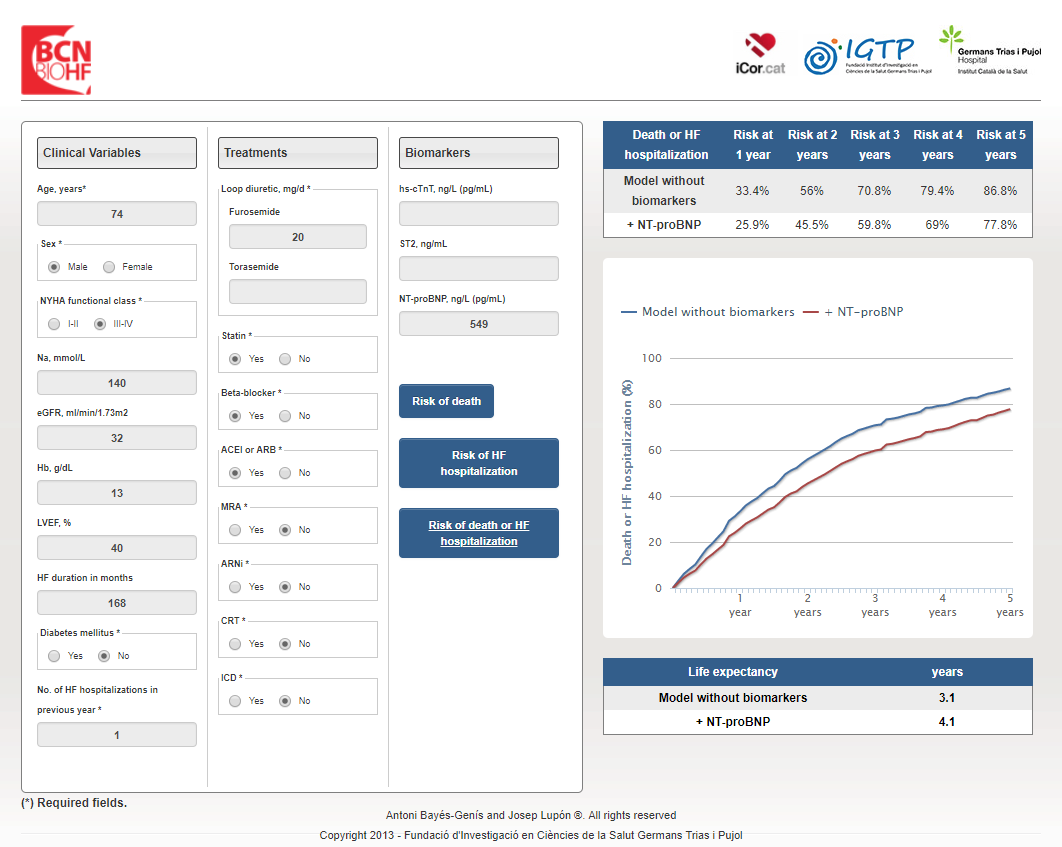


Рис. 5.6. Приклад обчислювання показників очікуваної тривалості життя із використанням моделі Barcelona Bio-HF пацієнта 1

На тлі проведеного лікування (діуретична терапія із використанням фуросеміду в індивідуально підібраних дозах, титрація бісопрололу до оптимальної дози 7,5 мг на добу, спіронолактон 100 мг на добу, валсартан 320 мг на добу, антиагреганти, нітрати за необхідністю) загальний стан поліпшився, ангінозні болі за час госпіталізації не турбували, цифри артеріального тиску стабілізувалися на рівні 120/80 мм рт. ст., досягнуто еуволемічного стану. Дещо зменшилися головні болі, запаморочення, підвищилася толерантність до фізичного навантаження (приріст 75 м із загальною дистанцією 6-хвилинної ходи = 214 м), повністю регресував набряковий синдром, не визначаються ознаки затримки рідини. При проведенні контрольної Ехо-КГ перед випискою із стаціонара не отримано даних про підвищення ФВ ЛШ та реверсії показників об’єму ЛШ і ПШ.

*Таблиця 5.4*

**Прогнозування ризику загальної летальності впродовж**

**одного, двох, п’яти років спостереження (у %)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Шкали оцінки ризику загальної летальності і повторних госпіталізацій | Період спостереження | | | |
| 1 рік | 2 роки | 3 роки | 5 років |
| Seattle Heart Failure Model (Standard) | 10 | 19 | – | 46 |
| Heart Failure Risk Calculator | 16 | – | 36,9 | – |
| Barcelona Bio-HF без використання біомаркерів | 33,4 | 56 | 70,8 | 86,8 |
| Barcelona Bio-HF з використанням біомаркерів | 25,9 | 45,5 | 59,8 | 77,8 |

Аналіз вмісту нових біомаркерів у хворого показав:

Рівень NT-proМНУП = 2243,8 пг/мл, галектину-3 = 19,7 мкг/л, вч-CРП = 6,12 г/дл, остеопротегерину = 3144,8 пг/мл. Вміст циркулюючих ЕПК з фенотипами CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie2+ склав 22,6 × 10-4 % та 3,55 × 10-4 %.

Таким чином, загальна кількість додаткових факторів ризику зіставила чотири, тому хворий відноситься до категорії низького ризику настання смертельного виходу протягом трьох років.

Перед випискою рекомендовано: спостереження терапевта за місцем проживання. Контроль АТ на рівні 120-130/80-90 мм рт. ст. і ЧСС 60-80 за хв.

Прийом препаратів:

*Валсартан* – 160 мг 2 рази на добу

*Бісопролол* 7,5 мг по 1т. вранці під контролем АТ і ЧСС

*Спіронолактон* 100 мг на добу

*Торасемід* 10 по 1т. вранці 2 р. на тиждень (понеділок, субота)

*Ізосорбіду динітрат* 20мг по 1т. 2 р. на день (перед виконанням фізичних навантежень)

*Аторвастатин* 20 мг на добу ввечері

*Ацетилсаліцилова кислота*  100 мг по 1 т. після їжі

За пацієнтом проводилося динамічне спостереження впродовж 3-х років, пацієнт залишався живим та був повторно госпіталізований із ознаками гіперволемічного стану у зв’язку із прогресуванням ХСН лише в травні 2015 року, тобто через 3 роки після першої госпіталізації. Таким чином, оригінальна шкала прогнозування перебігу ХСН, яка була використана із метою встановлення ризику настання смертельного виходу, повною мірою передбачила сприятливий перебіг захворювання на тлі постійного лікування ХСН із допомогою валсартану 320 мг на добу, бісопрололу 7,5 мг на добу, спіронолактону 100 мг на добу та торасеміду в індивідуально підібраних дозах, незважаючи на те, що традиційні шкали демонстрували високу ймовірність несприятливого перебігу захворювання із 50%-м ризиком смерті наприкінці 3-річного спостереження.

*Спостереження 2*

Пацієнт О., 1949 р. н. (історія хвороби № 18654) перебував на стаціонарному лікуванні в госпітальному відділенні Запорізької обласної клінічної лікарні з 17.11.11 р. по 29.11.11 р.

Діагноз: ІХС: стенокардія напруження 2 ФК. Постінфарктний кардіосклероз (2010 р.). Персистуюча форма фібриляції передсердь. СН II, ФК 2. Гіпертонічна хвороба ІІІ ст., ІІІ ступеня. Цукровий діабет, тип 2, середньої тяжкості, субкомпенсація. Діабетична ангіопатія, полінейропатія нижніх кінцівок. Ожиріння 1 ст. Вузловий зоб (вузол правої частки), субклінічний гіпотиреоз. Дисциркуляторна енцефалопатія 1-2 ст, змішаного генезу, синдром вестибулопатії. Початкова вікова катаракта, вікова макулопатія.

Скарги на момент огляду: періодично виникаючі болі в ділянці серця, що віддають в ліву руку, при підйомі на другий поверх, почуття прискореного серцебиття, підвищення артеріального тиску (до 160/100 мм рт. ст.), періодичне запаморочення, шум у голові, хиткість ходи, періодична сухість у роті, спрага (більше в нічний час), болі, оніміння, печіння підошовних поверхонь стоп, печія, тяжкість і біль у правому підребер'ї, болі в шийному і грудному відділах хребта, прискорене сечовипускання, набряки кінцівок.

Анамнез захворювання: Хворіє протягом 8 років. У 2010 р. переніс задній Q-інфаркт міокарда. Періодично проходить курс лікування за місцем проживання. Цукровий діабет, 2 тип; вузловий зоб із гіпотиреозом виявлено в січні 2010р. Лікарський анамнез не обтяжений.

Об’єктивно: Стан середнього ступеня тяжкості. Свідомість ясна. Положення вільне. Статура: нормостенік, підвищеного харчування. Шкірні покрови і видимі слизові чисті, помірно вологі. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Периферичні набряки гомілок. Кістково-м’язова система: без особливостей. Перкуторно над легенями: легеневий звук. Аускультативно: везикулярне дихання, хрипи не вислуховуються. Межі відносної тупості серця: права – 0,5 см назовні від правого краю грудини, ліва - на 1 см назовні від лівої середньоключичної лінії, верхня – на 3 ребрі. Аускультативно: тони звучні. Шумів немає. Діяльність серця ритмічна. ЧСС – 64 за хв. Пульс – 64 за хв. АТ – 150/80 мм рт. ст. Зів без особливостей. Мигдалики не збільшені. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт при пальпації м’який, чутливий у правому підребер'ї. Розміри печінки: по linea axillaris anterior dextra – 12 см, по linea medioclavicularis dextra - 11 см, по linea parasternalis dextra – 9 см. Пальпаторно не виступає з-під реберної дуги. Край печінки гострий, гладкий, еластичний, безболісний. Кишечник без особливостей. Симптом постукування негативний з обох боків. Сечовипускання вільне, безболісне, прискорене (до 2-3 разів за ніч). Випорожнення: без особливостей. Щитовидна залоза не пальпується. Діабетичні скарги: сухість у роті, спрага. Сон не порушений.

За даними додаткових обстежень встановлено:

ЕКГ (17.11.11 р.): Вольтаж збережений, ритм синусовий, електрична вісь відхилена вліво, положення горизонтальне. Ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Рубець задньої стінки лівого шлуночка.

ЕКГ (23.11.11 р.): Вольтаж збережений, ритм синусовий, електрична вісь відхилена вліво. Рубцеві зміни міокарда задньо-базальної ділянки лівого шлуночка. Дифузні зміни міокарда.

Эхо-КС(21.11.11) Ущільнення аорти. Гіпертрофія МШП, помірна гіпокінезія ЗС ЛШ. Збережена систолічна функція ЛШ (ФВ-54%). Випіт в перикарді до 120 мл. Ущільнена ЗСЛШ.

Проведене ретельне обстеження пацієнта та обчислення ризику загальної летальності і повторних госпіталізацій хворих на ХСН за допомогою найбільш сучасних шкал оцінки ризику, а саме: Seattle Heart Failure Model (рис. 5.7), Heart Failure Risk Calculator (рис. 5.8), Barcelona Bio-HF без використання біомаркерів та Barcelona Bio-HF з використанням біомаркерів (рис. 5.9).

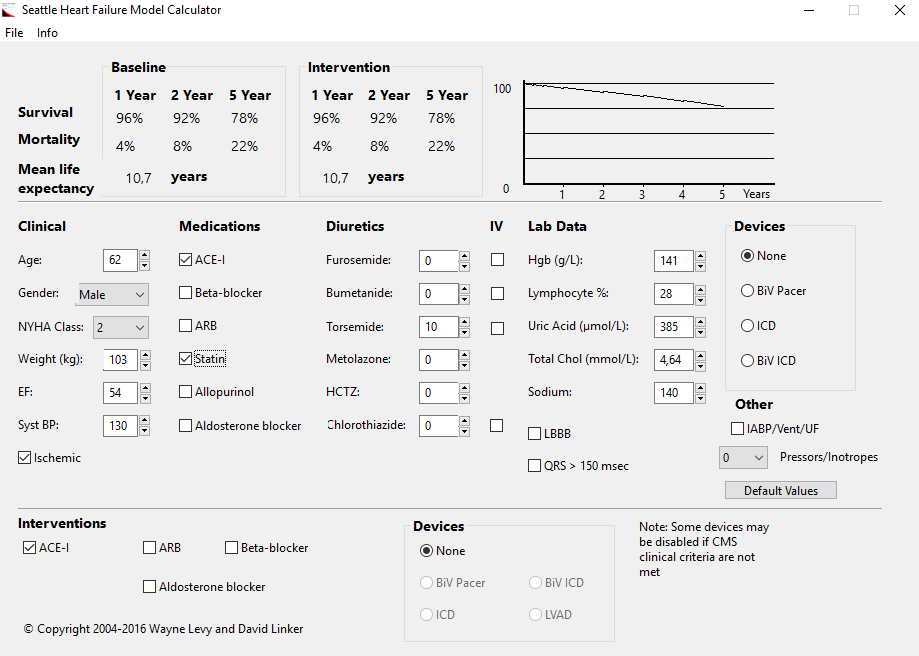


Рис. 5.7. Приклад обчислювання показників виживаності, смертності та очікуваної тривалості життя за методом Seattle Heart Failure Model пацієнта 2

Як свідчать наведені на рис. 5.7 дані, показник очікуваної одно-, дво-, трирічної виживаності у цього хворого складав 96%, 92%, 78%. При цьому розрахункова одно-, дво-, трирічна смертність склала 4%, 8%, 22%. Таким чином, за даними Seattle Heart Failure Model, для цього пацієнта ймовірність виживаності через три роки перевищує 70%. З урахуванням призначеної стратегії лікування цього хворого очікувана тривалість життя складатиме 10,7 року.

За даними Heart Failure Risk Calculator (рис. 5.8), ймовірність настання смертельного результату протягом трьох років складає 24,7%, незалежно від того, що хворому призначено адекватне лікування ХСН згідно з національними рекомендаціями щодо профілактики та лікування ХСН, а цільові дози основних лікарських засобів, які безпосередньо впливають на перебіг ХСН, є оптимальними.

За даними Barcelona Bio-HF (рис. 5.9) без використання біомаркерів та Barcelona Bio-HF з використанням біомаркерів, тривалість життя, яка прогнозується, коливається від 9,2 до 9,6 року (в залежності від рівня NT-proМНУП у крові).

На тлі проведеного лікування (діуретична терапія із використанням фуросеміду в індивідуально підібраних дозах, титрація бісопрололу до оптимальної дози 10 мг на добу, спіронолактон 100 мг на добу, валсартан 320 мг на добу, антиагреганти, нітрати за необхідністю) загальний стан поліпшився, ангінозні болі за час госпіталізації не турбували, цифри артеріального тиску стабілізувалися на рівні 130/80 мм.рт.ст., досягнуто еуволемічного стану, підвищилася толерантність до фізичного навантаження (приріст 60 м із загальною дистанцією 6-хвилинної ходи = 245 м), повністю регресував набряковий синдром, не визначаються ознаки затримки рідини. При проведенні контрольної Ехо-КГ перед випискою із стаціонара не отримано даних про підвищення ФВ ЛШ та реверсії показників об’єму ЛШ і ПШ.

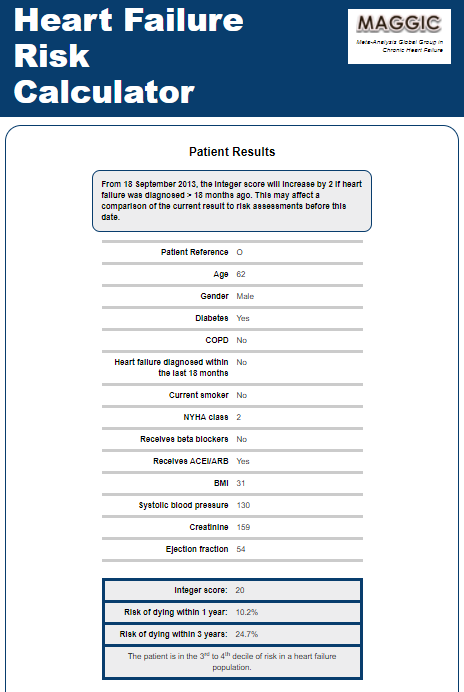


Рис. 5.8. Приклад обчислювання показників виживаності та смертності із використанням Heart Failure Risk Calculator пацієнта 2

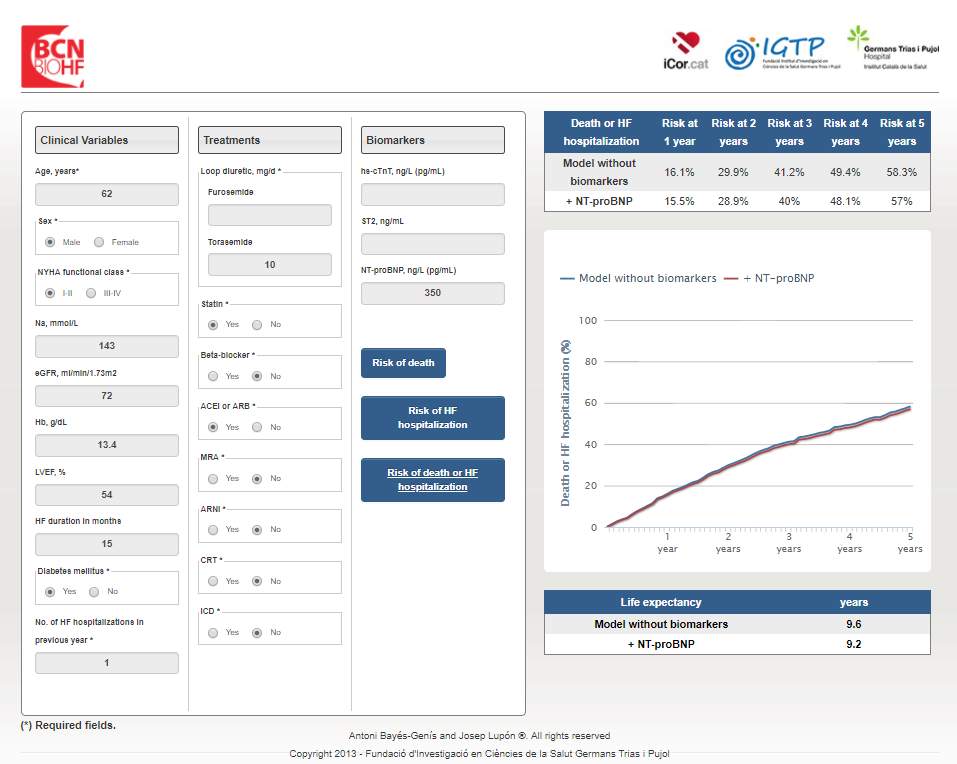


Рис. 5.9. Приклад обчислювання показників очікуваної тривалості життя із використанням моделі Barcelona Bio-HF пацієнта 2

Узагальнені результати після обчислювання ризику загальної летальності впродовж одного, двох, п’яти років спостереження у хворого наведені у табл. 5.5.

Аналіз вмісту нових біомаркерів у хворого показав:

Рівень NT-proМНУП = 2523 пг/мл, галектину-3 = 23,7 мкг/л, вч-CРП = 9,80 г/дл, остеопротегерину = 3640 пг/мл. Вміст циркулюючих ЕПК з фенотипами CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie2+ склав 14,7 × 10-4 % та 2,2 × 10-4 %.

Таким чином, загальна кількість додаткових факторів ризику зіставила п’ять, тому хворий відноситься до категорії високого ризику настання смертельного виходу протягом трьох років.

*Таблиця 5.5*

**Прогнозування ризику загальної летальності**

**впродовж одного, двох, п’яти років спостереження (у %)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Шкали оцінки ризику загальної летальності і повторних госпіталізацій | 1 рік | 2 роки | 3 роки | 5 років |
| Seattle Heart Failure Model (Standard) | 4 | 8 | – | 22 |
| Heart Failure Risk Calculator | 10,2 | – | 24,7 | – |
| Barcelona Bio-HF без використання біомаркерів | 16,1 | 29,9 | 41,2 | 58,3 |
| Barcelona Bio-HF з використанням біомаркерів | 15,5 | 28,9 | 40,0 | 57,0 |

З урахуванням цих даних, пацієнту було рекомендовано для постійного прийому:

*Периндопріл* / 10 мг 1 т. вранці

*Аспірин* 75 мг 1 т. ввечері, після їжі

*Бісопролол* 10 мг 1 т. вранці

*Розувостатин*  20 мг ввечері

*Торасемід*  10 мг 1 т. 1 р. на тиждень

*Тіоктова кислота* 300 мг 1 т. 2 р. на день, 1 місяць

*Глімепірид* 2мг 1 т вранці, ½ т. ввечері, під контролем глюкози крові

За пацієнтом проводилося динамічне спостереження і, незважаючи на відносно низький ризик госпіталізації, пацієнт був повторно госпіталізований 30.09.2013 р. (через 10 місяців після попередньої госпіталізації) та перебував у шпиталі протягом 16 діб. Після виписки пацієнт раптово помер при явищах гострої декомпенсації хронічної СН. Таким чином, оригінальна шкала прогнозування перебігу ХСН, яка була використана із метою встановлення ризику настання смертельного виходу, повною мірою передбачила несприятливий перебіг захворювання на тлі постійного лікування ХСН із допомогою ІАПФ периндоприлу, бісопрололу 10 мг на добу, спіронолактону 100 мг на добу та торасеміду в індивідуально підібраних дозах, незважаючи на те, що традиційні шкали демонстрували високу (70%-у) ймовірність сприятливого перебігу захворювання протягом 3-річного спостереження.

За матеріалами розділу опубліковано роботи:

1. Кремзер А. А. Циркулирующие биомаркеры в прогнозировании неблагоприятного исхода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.*  2017. Т. 10, № 1 (23). С. 60-65.
2. Кремзер А. А. Использование новой шкалы риска, основанной на измерении уровня циркулирующих биомаркеров, в прогнозировании наступления неблагоприятного исхода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017. № 1. C. 46-56.
3. Berezin A., Kremzer A. Analysis of Various Subsets of Circulating Mononuclear Cells in Asymptomatic Coronary Artery Disease. *J. of Clin. Med*. 2013. Vol. 2 (3). P. 32-44. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку*).
4. Serum Uric Acid Predicts Declining of Circulating Proangiogenic Mononuclear Progenitor Cells in Chronic Heart Failure Patients / Berezin A. E., Kremzer A. A., Samura T. A., Berezina T. A., Martovitskaya Y. V. *J. Cardiovasc. Thorac. Res*. 2014. № 6 (3). Р. 153-62. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку*).
5. Berezin A. E., Kremzer A. A. Circulating endothelial progenitor cells as markers for severity of ischemic chronic heart failure. *J. Card. Fail.* 2014. Vol. 20 (6). P. 438-447. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку*).
6. The utility of biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure / Berezin A., Kremzer A., Martovitskaya Y. V., Berezinа Т., Samura T. *Clinical Hypertension.* 2016. 22:3. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури написано та оформлено статтю до друку*).
7. Пат. на винахід 109221, Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01), A61B 5/15 (2006.01). Спосіб прогнозування небажаних клінічних подій протягом трьох років у хворих на ішемічну хронічну серцеву недостатність / Березін О. Є., Самура Т. О., Кремзер О. О. № а 2014 04811; заявл. 05.05.14 ; опубл. 27.07.15, Бюл. № 14. (*Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлено заявку*).
8. Пат. на корисну модель 95227, Україна, МПК G01N 33/49 (2006.01). Спосіб прогнозування виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих із асимптомним атеросклерозом / Березін О. Є., Кремзер О. О. № u 2014 07899; заявл. 14.07.14 ; опубл. 10.12.14, Бюл. № 23. (*Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлено заявку*).
9. Berezin A. E., Kremzer A. A. Interrelationship between multiples cardiovascular risk factors and circulating endothelial progenitor cells in asymptomatic coronary artery disease patients. *Hospitalis Fachzeitschrift fur praxis und spital* : 20th International Postgraduate Course on Cardiovascular Disease, 10-15 Febr. 2013. Davos, Switzerland, 2013. P. 7S-8S. (*Здобувачем особисто проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів*).
10. Berezin A. E., Kremzer A. A. Non-classical phenotypes of circulating endothelial cell-derived progenitor cells predicts asymptomatic atherosclerosis metabolically unhealthy obesity. *Eur. Heart J.* : ESC Congress, 26-30 August 2017. Barcelona, Spain, 2017. Vol. 38 (1). P. 1407-1408. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал, написано текст тез*).
11. Berezin A., Kremzer A., Berezinа Т. Circulating endothelial-derived apoptotic microparticles to mononuclear progenitor cells ratio as a predictor of thromboembolic events in patients with acutely decompensated heart. *J. of Hypertension*. 2017. Vol. 35. Р. e179-e180. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал та підготовлено тези до друку*).
12. Berezin A. E., Kremzer A. A. Endothelial progenitor cells and apoptotic endothelial cell-derived microparticle ratio predicts atrial fibrillation in chronic heart failure. *Europace*. 2017. Vol. 19, Is. 3. Р. iii262. (*Здобувачем особисто сформульовано висновки, підготовлено матеріали до друку*).
13. Berezin A. E., Kremzer A. A. Endothelial progenitor cells and apoptotic endothelial cell-derived microparticle ratio predicts atrial fibrillation in chronic heart failure. *Europace.* 2017. Vol. 19, Suppl. 3. Р. iii262. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал, підготовлено матеріали до друку*).

РОЗДІЛ 6

Порівняльний Аналіз ефективності терапії ХСН

з використанням антагонІстА рецепторів ангіотензинУ-ІІ валсартану у ранжованиХ дозах

Діючі клінічні настанови, зокрема рекомендації Європейського товариства кардіологів з профілактики та лікування ХСН, а також національні рекомендації з лікування ХСН [19, 283] пропонують застосовувати антагоністи рецепторів ангіотензину-ІІ замість інгібіторів АПФ. Проте АРА довели свою здатність поліпшувати клінічні результати при лікування хворих із збереженою та зниженою ФВ ЛШ незалежно від етіології ХСН [95]. Разом із цим дані, які отримані під час проведення крупних рандомізованих контрольованих досліджень, підтверджують пріоритет титрації АРА до максимально переносимих доз [348], тоді як це не доведено для інгібіторів АПФ [216]. Цей факт є дуже інтригуючим, оскільки раніше вважалося що інгібітори АПФ мають дозозалежний вплив на клінічний стан хворих із ХСН [204]. Дотепер рекомендовано, що хворі із ХСН при переведенні з лікування інгібіторами АПФ на АРА мають отримувати еквівалентні дози АРА, хоча дані з цього приводу є суперечливими та лімітованими. Таким чином, дозозалежний вплив АРА відносно перебігу ХСН не є загально встановленим, а також невідомо, впливають АРА чи ні на стан ендогенної репаративної васкулярної системи, що оцінювалася за параметром кількості циркулюючих ЕПК із проангіогенним фенотипом. Одним з найбільш досліджених АРА є валсартан, може бути рекомендованим на різних етапах кардіоваскулярного континууму для попередження ураження органів-мішеней та лікування асимптомної/маніфестної ХСН. В цьому контексті було заплановано субдослідження, метою якого стало визначення можливого дозозалежного впливу АРА валсартана відносно кардіогемодинамічних показників, толерантності до фізичних навантажень, рівня циркулюючих біомаркерів, зокрема кількості ЕПК із проангіогенним потенціалом.

З метою вирішення цього завдання з групи осіб з ХСН (n = 388) було відокремлено 45 осіб (1-а група), які отримували протягом 1 року спостереження АРА валсартан у високій дозі (≥ 160 мг/добу). В якості контролю було відібрано 45 осіб, зіставних за віком, статтю, кількістю факторів кардіоваскулярного ризику із хворими на ХСН з основної групи (2-а група). Ці хворі отримували валсартан у низькій дозі (< 160 мг/добу). Таким чином, загальна чисельність хворих на ХСН у фармакологічній ланці дослідження склала 90 осіб. Дизайн фармакологічної ланки представлено на рис. 6.1.

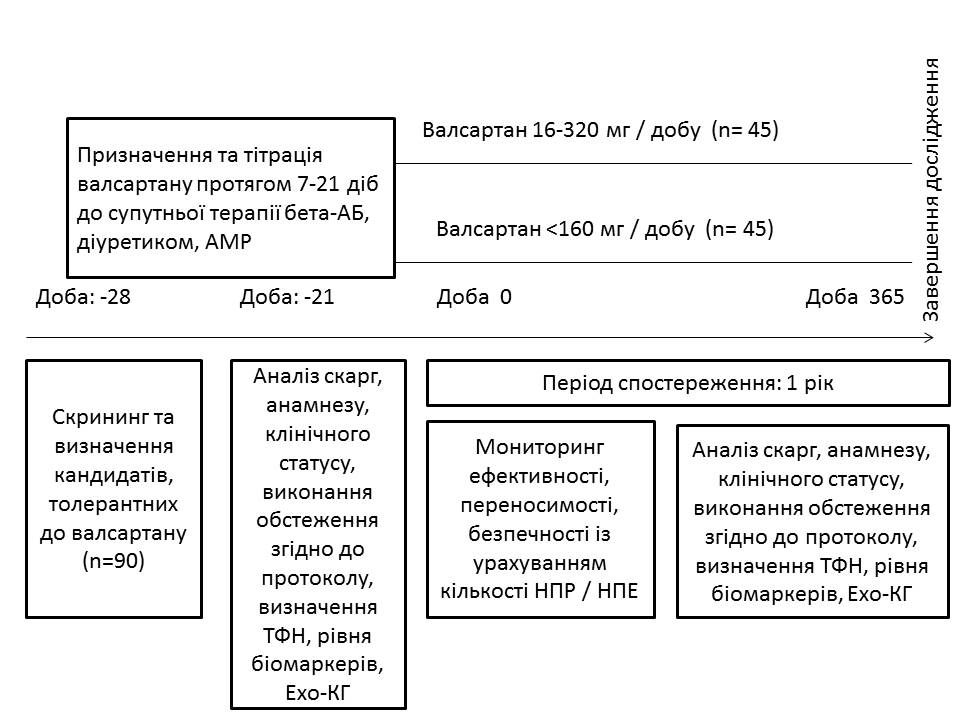


Рис. 6.1. Дизайн фармакологічної ланки дослідження із використанням валсартану у ранжованих дозах

Валсартан призначався протягом повільної титрації під моніторингом АТ та клінічних проявів. Титрація валсартану продовжувалася від 7 до 21 діб, потім добова доза препарату фіксувалася на оптимальній, а пацієнт відповідно оптимальній добовій дозі визначався як такий, що відповідає критеріям першої або другої групи. Період спостереження за пацієнтами тривав один рік. Всі пацієнти були оглянуті на початку лікування та наприкінці дослідження. Відповідні антропометричні дані, кардіогемодинамічні показники, толерантність до фізичних навантажень, відбір зразків крові для подальшого аналізу, а також традиційні методи об’єктивного контролю за безпечністю терапії виконувалися перед призначенням валсартану та наприкінці дослідження.

Загальна характеристика хворих обох субкогорт наведена у табл. 6.1.

*Таблиця 6.1*

**Показники пацієнтів, які увійшли до терапевтичного субдослідження**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Всі хворі на ХСН  (n = 90) | Валсартан у високій дозі (n = 45) | Валсартан у низькій дозі  (n = 45) | P |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Вік, роки | 58,34 ± 9,60 | 57,81 ± 6,99 | 58,53 ± 7,13 | 0,88 |
| Чоловіки, n (%) | 48 (53,3) | 24 (53,3) | 24 (53,3) | 0,98 |
| II ФК ХСН за NYHA, n (%) | 30 (33,3) | 16 (35,5) | 14 (31,1) | 0,72 |
| III ФК за NYHA, n (%) | 33 (36,7) | 15 (33,3) | 18 (40,0) | 0,22 |
| IV ФК за NYHA, n (%) | 27 (30,0) | 14 (31,1%) | 13(28,9) | 0,78 |
| АГ, n (%) | 46 (51,1) | 22 (48,9) | 24 (53,3) | 0,48 |
| Післяінфарктний кардіосклероз | 81 (90,0) | 41 (91,1) | 40 (88,8) | 0,92 |
| Дисліпідемія, n (%) | 67 (75,0) | 36 (80,0) | 31 (68,8) | 0,22 |
| ІР, n (%) | 32 (35,5) | 17 (37,7) | 15 (33,3) | 0,78 |
| Схильність до паління, n (%) | 15 (16,6) | 8 (17,7) | 7 (15,6) | 0,87 |
| *Продовж. табл. 6.1* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|  |  |  |  |  |
| ІМТ, кг/м2 (95% ДI) | 24,1  (21,6-28,7) | 23,9  (20,7-25,9) | 24,5  (21,4-25,8) | 0,68 |

Як свідчать отримані дані, серед всієї когорти хворих на ХСН переважали чоловіки (53,3%) віком 58,34 ± 9,60 років із маніфестною ХСН переважно ІІІ та ІІ ФК (36,7% і 33,3% відповідно). У більшості пацієнтів серед факторів кардіоваскулярного ризику було виявлено післяінфарктний кардіосклероз (90,0%), АГ у 51,1% випадків, дисліпідемію у 75,5% випадків, інсулінорезистентність – у 35,5% випадків та схильність до паління у 16,6% випадків. З метою мінімізації варіабельності подальших результатів до обох субкогорт хворих, які отримували лікування, ми не включали пацієнтів з наявними потужними факторами кардіоваскулярного ризику, такими, як субклінічний гіпотиреоз, цукровий діабет, ожиріння та значуща гіперурикемія.

Всі субкогорти хворих, які відібрані для фармакологічного дослідження із ранжованими дозами валсартану, були зіставні між собою за віком, статтю, наявністю додаткових факторів кардіоваскулярного ризику, важкістю ХСН та ІМТ.

Гемодинамічні показники пацієнтів, які увійшли до терапевтичного субдослідження із валсартаном у ранжованих дозах, представлені у табл. 6.2.

Звертає на себе увагу, що хворі, які увійшли до когорти, що досліджується у фармакологічній ланці, мали середню ФВ ЛШ та псевдонормальний профіль трансмітрального кровообігу. Крім того, отримані дані свідчать про зіставність хворих обох досліджуваних когорт у гемодинамічному відношенні.

*Таблиця 6.2*

**Гемодинамічні показники пацієнтів, які увійшли до терапевтичного субдослідження із валсартаном у ранжованих дозах**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Всі хворі на ХСН  (n = 90) | Валсартан у високій дозі  (n = 45) | Валсартан у низькій дозі  (n = 45) | P |
| АТ сист., мм рт. ст. | 138 ± 8 | 138 ± 5 | 139 ± 5 | 0,84 |
| АТ діаст., мм рт. ст. | 88 ± 5 | 88 ± 6 | 87 ± 5 | 0,92 |
| ЧСС, в 1 хв. | 70,52 ± 3,34 | 73,20 ± 4,6 | 69,10 ± 6,2 | 0,48 |
| КДО ЛШ, мл | 165,7 ± 4,90 | 165,0 ± 5,60 | 166,0 ± 5,52 | 0,94 |
| КСО ЛШ, мл | 96,5 ± 2,20 | 93,50 ± 2,40 | 93,10 ± 2,30 | 0,96 |
| УО ЛШ, мл | 72,2 ± 2,20 | 71,5 ± 2,12 | 72,9 ± 2,20 | 0,94 |
| ФВ ЛШ, % | 43,80 ± 6,76 | 43,30 ± 5,10 | 43,90 ± 6,18 | 0,76 |
| IVRT, c | 0,123 ± 0,025 | 0,122 ± 0,021 | 0,123 ± 0,023 | 0,94 |
| DecТ, c | 0,233 ± 0,006 | 0,232 ± 0,005 | 0,234 ± 0,004 | 0,94 |
| E, см/с | 53,60 ± 3,10 | 53,80 ± 3,50 | 52,90 ± 3,30 | 0,98 |
| A, см/с | 50,10 ± 3,15 | 50,40 ± 3,44 | 49,90 ± 3,50 | 0,98 |
| E/A, од. | 1,07 ± 0,06 | 1,08 ± 0,07 | 1,06 ± 0,08 | 0,99 |

За дистанцією шестихвилинної ходи всі хворі, що включені у субдослідження із валсартаном, переважно відповідали ІІІ ФК (283 м; 95% ДІ = 232-330 м). Обидві субкогорти пацієнтів, які отримували валсартан у високій та відносно низькій дозі, не мали значущих розбіжностей після дистанції шестихвилинної ходи (290 м; 95% ДІ = 238-338 м та 282 м; 95% ДІ = 231-326 м відповідно; P = 0,44).

Рівень основних біомаркерів у пацієнтів, які увійшли до фармакологічного субдослідження із валсартаном у ранжованих дозах, представлені в табл. 6.3.

*Таблиця 6.3*

**Показники біомаркерів у хворих на ХСН, які увійшли до фармакологічного субдослідження із валсартаном у ранжованих дозах (95% ДІ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Всі хворі на ХСН  (n = 90) | Валсартан у високій дозі  (n = 45) | Валсартан у низький дозі  (n = 45) | | P |
| 1 | 2 | 3 | 4 | | 5 |
| Гемоглобін, г/л | 135,4  (128,5-140,1) | 134,1  (126,2-143,4) | 136,1  (125,1-144,8) | | 0,46 |
| ШКФ,  1,73 мл/ хв/ м2 | 82,3  (68,7-102,6) | 82,0  (71,3-94,7) | 81,9  (77,1-102,6) | | 0,78 |
| Креатинін, мкмоль/л | 72,3  (58,7-92,6) | 73,1  (60,9-83,5) | 71,7  (59,1-88,1) | | 0,86 |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 5,20  (3,6-8,7) | 5,17  (3,8-7,4) | 5,22  (3,8-8,1) | | 0,98 |
| HbA1c, % | 4,9  (4,1-6,1) | 4,7  (4,3-6,0) | 4,8  (4,6-6,2) | | 0,96 |
| Інсулін, мкОд/мл | 3,30  (3,00-3,70) | 3,28  (3,06-3,60) | 3,32  (2,90-3,60) | | 0,98 |
| HOMA-IR,  ммоль/л × мкОд/мл | 5,20  (3,5-6,9) | 5,18  (3,5-6,9) | 5,21  (3,4-6,8) | | 0,96 |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 5,1  (3,9-6,1) | 5,1  (4,6-6,0) | 5,0  (4,5-5,9) | | 0,72 |
|  | | | | | |
| *Продовж. табл. 6.3* | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,91  (0,89-1,12) | 0,93  (0,89-1,05) | 0,90  (0,86-1,01) | 0,74 | |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,68  (3,11-4,40) | 3,70  (3,50-4,20) | 3,65  (3,11-3,97) | 0,66 | |
| Сечова кислота, мкмоль/л | 335  (253-401) | 343  (253-394) | 331  (227-375) | 0,76 | |
| Калій, ммоль/л | 3,98  (3,45-4,30) | 4,10  (3,50-4,46) | 3,95  (3,46-4,82) | 0,90 | |
| NT-proМНУП, пг/мл | 2977,2  (1984,7-3993,2) | 2976,5  (2001,3-3677,5) | 2980,6  (1994,1-3568,1) | 0,92 | |
| вч-CРП, мг/л | 7,34  (6,77-7,95) | 7,35  (6,78-7,90) | 7,33  (6,83-7,83) | 0,86 | |
| Галектин-3, мкг/л | 18,90  (14,60-23,10) | 19,40  (14,80-23,60) | 18,60  (15,10-22,40) | 0,86 | |
| Остеопротегерин, пг/мл | 5680,5  (5072,7-6340,5) | 5594,2  (5055,1-6315,8) | 5730,2  (5080,7-6503,4) | 0,86 | |
| Остеопонтин, нг/мл | 102,1  (80,6-126,4) | 104,0  (81,2-119,5) | 100,3  (79,2-126,0) | 0,78 | |
| Адипонектин, мкг/мл | 13,80  (9,10-18,20) | 13,70  (9,00-17,50) | 14,20  (9,60-19,10) | 0,86 | |
| CD14+CD309+, клітин /мкл | 0,29  (0,24-0,34) | 0,27  (0,24-0,31) | 0,30  (0,24-0,33) | 0,64 | |
| CD14+СD309+Tie-2+, клітин/мкл | 0,035  (0,025-0,044) | 0,035  (0,023-0,045) | 0,033  (0,025-0,042) | 0,66 | |

Особливості супутнього лікування хворих на ХСН викладені у табл. 6.4. Наведені дані свідчать про те, що всі хворі отримували петльові діуретики, 76,7% пацієнтів лікувалися антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон, еплеренон), бета-адреноблокатори (переважно бісопролол та івабрадин) були призначені 87,5% та 41,1% пацієнтів відповідно.

*Таблиця 6.4*

**Препарати, що використовувалися в супутньому лікуванні хворих на ХСН**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Всі хворі на ХСН  (n = 90) | Валсартан у високій дозі (n = 45) | Валсартан у низький дозі (n = 45) | P |
| Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон, еплеренон), n (%) | 69 (76,7) | 35 (77,8) | 34 (75,5) | 0,98 |
| Петльові діуретики, n (%) | 90 (100) | 45 (100) | 45 (100) | 1,0 |
| Ацетилсаліцилова кислота,  n (%) | 71 (78,8) | 35 (77,7) | 36 (80,0) | 0,92 |
| Інші антиагреганти, n (%) | 19 (21,1) | 10 (22,3) | 9 (20,0) | 0,93 |
| Бета-адреноблокатори (бісопролол), n (%) | 78 (87,5) | 39 (86,6) | 39 (86,6) | 1,00 |
| Івабрадин, n (%) | 37 (41,1) | 18 (40,0) | 19 (42,2) | 0,98 |
| Блокатори повільних кальцієвих каналів (амлодипін), n (%) | 15 (16,7) | 7 (15,5) | 8 (17,7) | 0,98 |
| Статини, n (%) | 74 (82,2) | 36 (80,0) | 38 (84,4) | 0,97 |

Крім того, хворі на ХСН отримували ацетилсаліцилову кислоту у 78,8% випадків, інші антиагреганти (переважно клопідогрель) призначались у 21,1% випадків. Блокатори повільних кальцієвих каналів (амлодипін) додавалися до терапевтичної схеми у 16,7% випадків, виключно з метою поліпшення якості антигіпертензивної терапії, коли комбінація валсартана, петльового діуретика та бета-адреноблокатора не могла утримувати АТ на цільових рівнях. Статини призначалися 82,2% хворих на ХСН. Необхідно відзначити, що суттєвих статистично значущих розбіжностей щодо призначення ад’ювантної терапії між субкогортами хворих на ХСН, які отримували основну терапію валсартаном у відносно високих та низьких дозах, не встановлено.

Еволюція кардіогемодинамічних характеристик у хворих на ХСН в процесі лікування валсартаном у ранжованих дозах впродовж одного року спостереження представлена в табл. 6.5.

*Таблиця 6.5*

**Зміни кардіогемодинамічних характеристик у хворих на ХСН в процесі лікування валсартаном у ранжованих дозах впродовж одного року спостереження (M±m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Групи хворих | До лікування | Після лікування | Δ % |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| АТ сист., мм рт. ст. | 1-а | 138 ± 5 | 124 ± 4\* | -10,1 |
| 2-а | 139 ± 5 | 126 ± 5\* | -9,40 |
| АТ діаст., мм рт.ст. | 1-а | 88 ± 6 | 83 ± 5 | -5,7 |
| 2-а | 87 ± 5 | 82 ± 5 | -5,7 |
| ЧСС, в 1 хв. | 1-а | 73,20 ± 4,6 | 63,30 ± 2,24\* | -13,5 |
| 2-а | 69,10 ± 6,2 | 64,50 ± 2,16 | -6,6 |
| КДО ЛШ, мл | 1-а | 165,0 ± 5,60 | 164,7 ± 5,35 | -0,20 |
| 2-а | 166,0 ± 5,52 | 170,8 ± 6,26 | +2,30 |
| КСО ЛШ, мл | 1-а | 93,50 ± 2,40 | 80,30 ± 3,10\* | -13,9 |
| 2-а | 93,10 ± 2,30 | 95,70 ± 2,90 | -2,8 |
| УО ЛШ, мл | 1-а | 71,5 ± 2,12 | 84,4 ± 3,10\* | +18,4 |
| 2-а | 72,9 ± 2,20 | 75,1 ± 2,50 | +2,90 |
| *Продовж. табл. 6.5* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ФВ ЛШ, % | 1-а | 43,30 ± 5,10 | 51,30 ± 2,60\* | +18,9 |
| 2-а | 43,90 ± 6,18 | 44,10 ± 2,70 | +0,60 |
| IVRT, c | 1-а | 0,122 ± 0,021 | 0,125 ± 0,021 | +2,4 |
| 2-а | 0,123 ± 0,023 | 0,124 ± 0,022 | +1,64 |
| DecТ, c | 1-а | 0,232 ± 0,005 | 0,239 ± 0,007 | +3,0 |
| 2-а | 0,234 ± 0,004 | 0,236 ± 0,006 | +0,8 |
| E, см/с | 1-а | 53,80 ± 3,50 | 56,16 ± 2,50 | +4,4 |
| 2-а | 52,90 ± 3,30 | 54,10 ± 2,70 | +2,6 |
| A, см/с | 1-а | 50,40 ± 3,44 | 58,98 ± 3,15\* | +16,7 |
| 2-а | 49,90 ± 3,50 | 55,33 ± 3,10 | +12,0 |
| E/A, од. | 1-а | 1,08 ± 0,07 | 0,95 ± 0,06 | -12,3 |
| 2-а | 1,06 ± 0,08 | 0,97 ± 0,05 | -8,5 |

Примітка. \* – вірогідність розбіжностей між показниками всередині групи перед та після лікування

Як видно з отриманих даних, системний АТ знижувався у всіх хворих на ХСН протягом лікування переважно за рахунок АТ сист., тоді як АТ діаст. статистично значущих змін не зазнав. Однак найбільше зниження систолічного АТ відбулося у пацієнтів першої групи.

Динаміка ЧСС зазнала односпрямованих змін у напрямку зниження в обох групах хворих, проте вірогідне зменшення ЧСС відбулося у пацієнтів першої групи. При цьому вірогідних змін КДО ЛШ не зареєстровано. Навпаки, в першій групі хворих відмічався вірогідний приріст УО та ФВ ЛШ на тлі зменшення КСО ЛШ. У пацієнтів другої групи статистично значущих змін КСО ЛШ, УО та ФВ ЛШ не встановлено.

Необхідно відзначити, що наприкінці лікування у хворих обох груп спостерігалася трансформація псевдонормального профілю трансмітрального кровотоку у гіпертрофічний, що є прогностично більш сприятливим для еволюції ХСН. Тим не менш, у пацієнтів першої групи ці зміни набували статистичної значущості на відміну від пацієнтів другої групи.

У табл. 6.6 наведені відомості про динаміку толерантності до фізичного навантаження (ТФН). Виявилося, що, дистанція шестихвилинної ходи в обох групах пацієнтів прогресивно збільшувалася (Δ1 = +15,5% і Δ4 = +14,2 % відповідно). Проте найбільший приріст цього показника був зареєстрований у хворих першої групи. Відзначені зміни носили характер статистичної значущості. Крім того, лише у пацієнтів першої групи було зареєстровано вірогідне зменшення часу відновлення після фізичного навантаження.

*Таблиця 6.6*

**Зміни показників хворих з ХСН у процесі лікування валсартаном у ранжованих дозах (M±m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Групи хворих | До лікування | Після лікування | Δ% |
| Дистанція 6-хв ходи, м | 1-а | 290 ± 12 | 335 ± 14\* | +15,5 |
| 2-а | 282 ± 13 | 322 ± 11\* | +14,2 |
| Час реституції після фізичного навантаження, хв | 1-а | 26 ± 5 | 16 ± 3\* | -38,5 |
| 2-а | 27 ± 6 | 18 ± 4 | -33,3 |

Примітка. \* – вірогідність розбіжностей між показниками всередині групи перед та після лікування

Динаміка біомаркерів на ХСН у процесі лікування валсартаном у ранжованих дозах представлена у табл. 6.7. Як свідчать отримані дані, у процесі довготривалої терапії валсартаном додатково до супутньої терапії у пацієнтів обох груп спостереження не виявлено суттєвих змін рівня гемоглобіну, ШКФ, HbA1c, індексу HOMA-IR, ліпідного спектру, глюкози натще, сечової кислоти, остеопонтину та адипонектину. Навпаки, у пацієнтів першої групи було зареєстровано вірогідне зменшення концентрації NT-proМНУП, вч-CРП, галектину-3, остеопротегерину, а також збільшення кількості циркулюючих проангіогенних ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+СD309+Tie-2+.

*Таблиця 6.7*

**Динаміка біомаркерів у хворих на ХСН в процесі лікування валсартаном у ранжованих дозах (M±m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Групи хворих | До лікування | Після лікування | Δ% |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Гемоглобін, г/л | 1-а | 134,1 ± 10,4 | 135,2 ± 9,5 | +0,8 |
| 2-а | 136,1 ± 10,4 | 136,0 ± 10,2 | -0,07 |
| ШКФ, 1,73 мл/ хв/ м2 | 1-а | 82,0 ± 7,5 | 80,9 ± 5,8 | -1,3 |
| 2-а | 81,9 ± 7,3 | 80,6 ± 6,2 | -1,6 |
| Креатинін, мкмоль/л | 1-а | 73,1 ± 8,5 | 78,2 ± 7,1 | +7,0 |
| 2-а | 71,7 ± 8,8 | 79,6 ± 9,0 | +9,90 |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 1-а | 5,17 ± 1,5 | 5,12 ± 1,6 | -9,6 |
| 2-а | 5,22 ± 1,7 | 5,18 ± 1,5 | -7,6 |
| HbA1c, % | 1-а | 4,7 ± 0,4 | 4,4 ± 0,3 | -0,6 |
| 2-а | 4,8 ± 0,3 | 4,6 ± 0,3 | -0,4 |
| Інсулін, мкОд/мл | 1-а | 3,28 ± 0,2 | 3,06 ± 0,2 | -6,7 |
| 2-а | 3,32 ± 0,3 | 3,15 ± 0,1 | -5,1 |
| HOMA-IR,  ммоль/л × мкОд/мл | 1-а | 5,18 ± 1,2 | 4,88 ± 1,0 | -5,8 |
| 2-а | 5,21 ± 1,4 | 4,91 ± 1,1 | -5,7 |
| *Продовж. табл. 6.7* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 1-а | 5,1 ± 0,4 | 5,0 ± 0,5 | -2,0 |
| 2-а | 5,0 ± 0,3 | 4,9 ± 0,4 | -2,0 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1-а | 0,93 ± 0,2 | 0,95 ± 0,3 | +2,1 |
| 2-а | 0,90 ± 0,3 | 0,93 ± 0,4 | +3,3 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 1-а | 3,70 ± 0,15 | 3,50 ± 0,2 | -5,4 |
| 2-а | 3,65 ± 0,13 | 3,60 ± 0,18 | -1,4 |
| Сечова кислота, мкмоль/л | 1-а | 343 ± 65 | 317 ± 34 | -7,6 |
| 2-а | 331 ± 63 | 321 ± 33 | -3,0 |
| NT-proМНУП, пг/мл | 1-а | 2976,5 ± 273,5 | 2325,1 ± 243,0\* | -21,9 |
| 2-а | 2980,6 ± 288,2 | 2540,2 ± 248,0 | -14,8 |
| вч-CРП, мг/л | 1-а | 7,35 ± 0,33 | 5,12 ± 0,20\* | -30,3 |
| 2-а | 7,33 ± 0,37 | 5,58 ± 0,30\* | -23,9 |
| Галектин-3, мкг/л | 1-а | 19,40 ± 4,2 | 17,80 ± 4,4\* | -8,2 |
| 2-а | 18,60 ± 4,6 | 17,90 ± 4,2 | -3,7 |
| Остеопротегерин, пг/мл | 1-а | 5594,2 ± 255,6 | 4690,2 ± 212,2\* | -16,2 |
| 2-а | 5730,2 ± 271,2 | 4934,0 ± 220,5 | -13,9 |
| Остеопонтин, нг/мл | 1-а | 104,0 ± 18,5 | 106,9 ± 16,1 | +2,80 |
| 2-а | 100,3 ± 17,9 | 105,4 ± 15,8 | +5,10 |
| Адипонектин, мкг/мл | 1-а | 13,70 ± 1,80 | 13,90 ± 2,20 | +0,1 |
| 2-а | 14,20 ± 2,00 | 15,10 ± 2,15 | +6,3 |
| CD14+CD309+,  клітин /мкл | 1-а | 0,27 ± 0,02 | 0,35 ± 0,02\* | +29,6 |
| 2-а | 0,30 ± 0,03 | 0,32 ± 0,04 | +6,7 |
| CD14+СD309+ Tie-2+, клітин/мкл | 1-а | 0,035 ± 0,007 | 0,051 ± 0,005\* | +45,7 |
| 2-а | 0,033 ± 0,009 | 0,044 ± 0,006 | +33,3 |

Примітка. \* – вірогідність розбіжностей між показниками всередині групи перед та після лікування

Сприйнятливість терапії була задовільною, відмов від терапії, що ґрунтувалися на побічних діях, не зареєстровано. Серед очікуваних побічних дій були виявлені: головний біль у 15 хворих (16,7%), болі у животі – у 9 хворих (10,0%), шкірна сверблячка – у 9 хворих (10,0%), запаморочення – в 11 хворих (12,2%), підвищення рівня калію більше за 5,5 ммоль/л – у 9 хворих (10,0%), гіпотензія в ортостазі – у 7 хворих (7,7%), елевація печінкових трансаміназ більше, ніж в 3 рази за референтні значення – у 4 хворих (4,4%) (табл. 6.8).

*Таблиця 6.8*

**Частота виникнення побічних небажаних реакцій у хворих на ХСН впродовж тривалого спостереження при терапії валсартаном**

**у ранжованих дозах**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Побічна реакція | Хворі на ХСН (n = 90) | | Валсартан у високій дозі (n = 45) | | Валсартан у низькій дозі (n = 45) | | P |
| n | % | n | % | n | % |
| Головний біль | 15 | 16,7 | 7 | 15,6 | 8 | 17,8 | 0,28 |
| Болі у животі | 9 | 10,0 | 5 | 11,1 | 4 | 8,9 | 0,42 |
| Шкірна сверблячка | 9 | 10,0 | 6 | 13,3 | 3 | 6,7 | < 0,05 |
| Запаморочення | 11 | 12,2 | 6 | 13,3 | 5 | 11,1 | 0,68 |
| Підвищення рівня калію більше за 5,5 ммоль/л | 9 | 10,0 | 5 | 11,1 | 4 | 8,9 | 0,48 |
| Гіпотензія в ортостазі | 7 | 7,7 | 4 | 8,9 | 3 | 6,7 | 0,46 |
| Елевація трансаміназ | 4 | 4,4 | 2 | 4,4 | 2 | 4,4 | 1,0 |

Суттєвих розбіжностей у частоті виникнення небажаних побічних дій серед хворих двох когорт, які увійшли у дослідження із валсартаном у ранжованих дозах, не отримано. Винятком є шкірна сверблячка, яка з’являлася частіше у пацієнтів, які отримували відносно високу добову дозу валсартану.

Гіпотеза стосовно ймовірності дозозалежного впливу валсартану на показники, що вивчалися, була перевірена в умовах уніваріантного та мультиваріантного аналізу (табл. 6.9).

*Таблиця 6.9*

**Оцінка ймовірності дозозалежного впливу валсартана на показники важкості ХСН, параметри кардіогемодинаміки, циркулюючі та нециркулюючі біомаркери, непередбачувані побічні реакції.**

**(результати уніваріантного та мультиваріантного аналізу)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Залежні змінні | Незалежна змінна: висока доза валсартана | | | |
| уніваріантний  аналіз | | мультиварінтний аналіз | |
| стандарти-зований коефіцієнт β (±SE) | P | Стандарти-  зований коефіцієнт β (±SE) | P |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| АТ сист | -1,53 (±0,07) | < 0,01 | -1,50 (±0,04) | < 0,05 |
| ЧСС | -0,53 (±0,02) | < 0,05 | -0,29 (±0,01) | 0,12 |
| ФК ХСН за NYHA | -3,47 (±0,8) | < 0,01 | -0,44 (±0,06) | < 0,01 |
| КСО ЛШ | -3,28 (±0,5) | < 0,05 | -3,23 (±0,7) | < 0,05 |
| УО ЛШ | 8,13 (±0,9) | < 0,05 | 6,55 (±0,8) | < 0,05 |
| ФВ ЛШ | 8,09 (±0,7) | < 0,05 | 7,28 (±0,9) | < 0,05 |
|  | | | | |
| *Продовж. табл. 6.9* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Трансформація псевдо-нормального профілю ТМК у гіпертрофічний | 2,22 (±0,3) | < 0,05 | 0,36 (±0,9) | 0,46 |
| Дистанція 6-хв | 6,72 (±1,1) | < 0,01 | 5,20 (±0,8) | 0,001 |
| Час реституції після фізичного навантаження | -3,40 (±0,6) | < 0,05 | -3,10 (±0,4) | < 0,05 |
| Шкірна сверблячка | 1,3 (±0,2) | < 0,05 | 1,10 (±0,2) | < 0,05 |
| NT-proМНУП | -12,63 (±1,16) | < 0,001 | 10,80 (±1,07) | < 0,01 |
| вч-CРП | -5,90 (±1,0) | < 0,001 | -5,50 (±0,9) | < 0,001 |
| Галектин-3 | -4,36 (±0,5) | < 0,05 | -4,20 (±0,6) | < 0,01 |
| Остеопротегерин | -8,50 (±0,9) | < 0,05 | -8,10 (±0,7) | < 0,01 |
| Кількість циркулюючих ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+ | -9,10 (±0,6) | < 0,05 | -8,80 (±0,6) | < 0,001 |
| Кількість циркулюючих ЕПК з імунним фенотипом CD14+СD309+Tie-2+ | -7,90 (±1,0) | < 0,05 | -7,50 (±0,8) | < 0,01 |

В якості незалежної змінної було прийнято високу дозу валсартану. Для уніваріантного аналізу було відібрано всі варіанси, які у попередніх аналізах змінювалися вірогідно впродовж усього періоду спостереження. Аналіз отриманих результатів показав, що серед залежних змінних, що аналізувалися, тільки величина ЧСС не виявилася такою, що залежала від дози валсартана.

Таким чином, отримані дані підтверджують гіпотезу про те, що валсартан має дозозалежний вплив на клінічний стан, кардіогемодинамічні показники, ТФН, а також на маркери біомеханічного стресу, системного запалення та ендотеліальної дисфункції.

За матеріалами розділу опубліковані роботи:

1. Kremzer O. O. The effect of angiotensin II receptor blocker valsartan on the level of circulating endothelial progenitor cells in diabetic patients with chronic heart failure. *Клінічна фармація.* 2014. Т. 18, № 3. С. 4-10.
2. Berezin A., Kremzer A. Circulating apoptotic small-size microparticles as predictors of worsening of symptomatic chronic heart failure. *Eur. Нeart J. Cardiovascular Іmaging.* 2015. P. 71. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічні дані, сформульовано висновки,підготовлено матеріали до друку*).

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Головним напрямком дослідження стала розробка концепції, що ґрунтується на доказах безпосереднього впливу традиційних та додаткових метаболічних факторів ризику на дисфункцію ендогенних репаративних систем, зокрема васкулярних, що у свою чергу обумовлює прогресування ХСН. В цьому зв’язку оцінка кількості циркулюючих ЕПК, яка характеризує напруженість ендотеліальної та васкулярної репарації, може бути розглянута як додатковий незалежний прогностичний фактор несприятливого перебігу ХСН. У цьому контексті побудована нова прогностична модель перебігу ХСН, яка ґрунтується на оцінці клінічних характеристик, кардіогемодинамічних параметрів та біологічних маркерів, дозволяє значно підвищити чутливість, специфічність, позитивну прогностичну цінність у порівнянні із традиційним підходом щодо визначення перебігу ХСН.

ХСН зберігає свої позиції як фатальна стадія кардіоваскулярних захворювань [302]. Ішемічна ХСН розглядається як результат дезадаптивного кардіоваскулярного ремоделювання, в якому важливу роль грає напруженість ендогенних репаративних механізмів [95]. Останні нерозривно пов’язані з численними факторами кардіоваскулярного ризику, такими, як цукровий діабет, ожиріння / кахексія, метаболічний синдром, АГ [54, 270, 348]. Крім того виявилося, що існує досить великий спектр так званих додаткових факторів ризику прогресування ХСН, таких, як інсулінорезистентність, асимптомна гіперурикемія, субклінічний гіпотиреоз, дефіцит вітаміну D3 та інші, вплив яких на прогресування ХСН широко вивчається [51, 104, 122, 138, 156]. Більш того, немає однозначного розуміння у питанні, чи існує універсальний механізм, який координує вплив будь-яких факторів ризику та відігріє незалежну роль у формуванні і прогресуванні ХСН. Результати даного дослідження підтверджують, що такий механізм цілком можливий і він має торкатися так званої ендогенної васкулярної репаративної системи. Остання є потужним месенджером будь-яких впливів щодо структурно-функціональних, нейрогуморальних та ангіогенних властивостей ендотелію судинної стінки. В раніше завершених експериментальних, обсерваційних і клінічних дослідженнях було встановлено, що дисфункція судинного ендотелію є незалежним чинником прогресування ХСН [14, 277], але точні механізми, що призводять до такого прогресування, особливо у тісному зв’язку із коморбідними станами, не встановлені [157, 236]. Тим не менш, у сучасних клінічних рекомендаціях Української асоціації спеціалістів із серцевої недостатності (2017) приділяється велика увага додатковим факторам кардіометаболічного ризику як основним чинникам, які формують фенотип ХСН та безпосередньо впливають на клінічний перебіг і прогноз захворювання [19]. Необхідно відзначити, що в умовах реальної клінічної практики нетрадиційні кардіометаболічні фактори ризику встановлюються дуже рідко і не потрапляють до фактичного аналізу щодо ймовірності впливу на перебіг і на прогноз ХСН [19]. У цьому контексті визначення потужних предикторів перебігу ХСН на підставі визначення клінічних, морфо-функціональних і біохімічних маркерів є дуже актуальним завданням для сучасної кардіології і терапії.

Результатами цього дослідження встановлено, що фенотип ХСН, визначений як ХСН із збереженою, середньою або зниженою ФВ ЛШ, демонстрував залежність від наявності коморбідних станів. Серед останніх найбільшу вагомість мали АГ, цукровий діабет типу 2, ожиріння, дисліпідемія, субклінічний гіпотиреоз та інсулінорезистентність. Встановлено, що пацієнти з дисліпідемією, цукровим діабетом типу 2, ожирінням, субклінічним гіпотиреозом, інсулінорезистентністю, перенесеним ІМ частіше зустрічались у когорті зі зниженою ФВ ЛШ, ніж у когортах із середньою і збереженою ФВ ЛШ. Проте вірогідних розбіжностей між хворими на різні фенотипи ХСН за наявністю АГ та прихильністю до паління не встановлено. Ці дані зіставні з аналізом деяких досліджень (RECODE-HF) та регістрів, які були проведені нещодавно і підтвердили високу частоту виявлення таких факторів ризику, як цукровий діабет, ІР, метаболічно активне ожиріння і дисфункція щитоподібної залози у хворих зі зниженою ФВ ЛШ [128, 296]. У декількох крупних дослідженнях також не було підтверджено, що АГ є переважним чинником формування ХСН із збереженою ФВ ЛШ [133]. Більш того, АГ призводила до маніфестації і прогресування різних фенотипів ХСН в осіб різного віку і статті, а також за наявності інших метаболічних станів та ішемії як більш потужного фактора щодо появи ХСН із зниженою ФВ ЛШ. Необхідно відзначити, що АГ не була єдиним фактором, якій призводив до виникнення ХСН із збереженою ФВ ЛШ, як це очікувалось, навіть серед пацієнтів без коморбідних станів та без ранжування за віком і статтю, якщо вони приймали блокатори ренін-ангіотензинової системи (АРА/інгібітори АПФ) у поєднанні із бета-адреноблокаторами [390].

Таким чином, роль АГ як самостійного чинника формування особливого фенотипу ХСН переоцінена і це потребує переосмислення у еру, коли усі хворі на ХСН лікуються за сучасними протоколами із використанням АРА/інгібіторів АПФ та бета-адреноблокаторів. Дійсно, у цьому дослідженні в загальній когорті осіб із ХСН не було встановлено будь-яких вірогідних взаємозв’язків між віком, статтю та частотою виявлення АГ.

Одним з ключових індикаторів тяжкості дисфункції міокарда у пацієнтів з ХСН є величина глобальної фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), що характеризує його скоротливу здатність [198]. У рутинній клінічній практиці ФВ ЛШ досить просто детектується за допомогою трансторакальної ехокардіографії, яка відрізняється високою чутливістю до відтворення при повторних вимірах [285].

Додатково необхідно відзначити, що серед хворих із різними фенотипами ХСН дилатація порожнин серця не була основною ознакою, за якою мала бути проведена стратифікація осіб щодо величини ФВ ЛШ. Очікуваний результат у вигляді більш вираженої дилатації ЛШ в осіб із зниженою ФВ ЛШ асоціювався із більшою частотою післяінфарктного кардіосклерозу та додаткових факторів кардіоваскулярного ризику. Проте формування рестриктивного профілю трансмітрального кровотоку більш властиве хворим із зниженою ФВ ЛШ, тоді як у хворих із ФВ ЛШ, більшою за 40%, частіше зустрічалися псевдонормальний і гіпертрофічний профілі трансмітрального кровотоку. У цілому, різні види діастолічної дисфункції були більш властиві особливим фенотипам ХСН, ніж деякі зміни в архітектоніці ЛШ та його розмірах. Подібний висновок роблять і деякі інші автори [27, 254]. Крім того, з’являється припущення, що коморбідні стани, наприклад ожиріння, цукровий діабет 2 типу, можуть мати більш вагомий вплив на діастолічні показники, ніж ініціальний етіологічний чинник. Дійсно, результати цього дослідження повністю підтверджують це припущення. Більш того, в деяких наукових роботах вже наводилися докази того факту, що діастолічна дисфункція може буте не скільки етапом прогресування ХСН із подальшим зниженням глобальної скорочувальної здатності із рестриктивним профілем трасмітрального кровотоку, стільки особливим феноменом, який залежить від додаткових чинників, включаючи метаболічні [220]. Це підтверджують результати великих досліджень щодо розповсюдженості діастолічної дисфункції у загальній популяції [36]. Встановлено, що у пацієнтів із ФВ ЛШ більше за 50% єдиним чинником, який прогнозує наявність більш глибокої діастолічної дисфункції, є навіть не АГ та ІЧС, а саме вік [36]. Разом із цим, трансформація гіпертрофічного або псевдонормального профілю трансмембранного кровотоку у найбільш прогностично небезпечний – рестриктивний, відбувалася за умов підвищення кількості кардіоваскулярних факторів ризику, серед яких АГ не є вирішальним [323]. Більш того, існує значна кількість спостережень, згідно з якими погіршення клінічного стану хворих на ХСН часто відбувалося без зниження глобальної скорочувальної здатності ЛШ на тлі ізольованого прогресування діастолічної дисфункції [82, 323]. Тому визначення додаткових факторів кардіометаболічного ризику та/або біомаркерів, які можуть відображати такий ризик, є одним з методів підвищення прогностичної значущості традиційних клінічних ознак щодо прогресування ХСН.

Згідно з результатами цього дослідження, які наведені у розділі 3, серед хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, у порівнянні з пацієнтами із середньою та збереженою ФВ ЛШ, спостерігався найбільш високий рівень сечової кислоти, NT-proМНУП, галектину-3, загального ХС, ХС ЛПНЩ та вч-СРП, а також визначався найнижчий рівень ХС ЛПВЩ та циркулюючих ангіогенних прогеніторних клітин з імунними фенотипами CD14+ CD309+ та CD14+СD309+Tie-2+. При цьому в загальній когорті осіб, незалежно від фенотипу ХСН, важкість захворювання, яка оцінювалася за визначенням ФК ХСН, демонструвала помірну позитивну асоціацію із рівнями NT-proМНУП, остеопротегерином, остеопонтином, сечовою кислотою, вч-СРП, а також помірну негативну асоціацію із ШКФ, ІМТ, кількістю циркулюючих клітин з імунним фенотипом CD14+CD309+ та CD14+СD309+Tie-2+ клітини. За результатами уніваріантного та мультиваріантного покрокового логістичного регресійного аналізу щодо асоціації факторів ризику, кардіогемодинамічних показників, біомаркерів із фенотипом ХСН було встановлено, що незалежними предикторами формування фенотипу ХСН із збереженою ФВ ЛШ були перенесений інфаркт міокарда, ожиріння, ІР, цукровий діабет, субклінічний гіпотиреоз, вч-CРП, NT-proМНУП, галектин-3, кількість ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+СD309+Tie-2+. У свою чергу, незалежними предикторами формування фенотипу ХСН із зниженою ФВ ЛШ були післяінфарктний кардіосклероз, рівень остеопонтину, ожиріння, ІР, цукровий діабет, вч-CРП, NT-proМНУП, галектин-3, кількість ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+СD309+Tie-2+.

Таким чином, за виключенням таких коморбідних станів, як ожиріння, ІР та цукровий діабет, у хворих на ішемічну ХСН найбільш вагомими з прогностичної точки зору щодо виникнення систолічної дисфункції ЛШ були підвищений рівень NT-proМНУП, вч-CРП, галектину-3, остеопротегерину та дефіцит ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+СD309+Tie-2+. При зіставленні клінічних даних, серцево-судинних факторів ризику і біомаркерів встановлено, що комбінація клінічних даних, що ґрунтуються на ФК ХСН і рівні NT-proМНУП, асоційованому з дефіцитом CD14+CD309+ клітин, демонструє найкраще дискримінаційне значення і надійність для прогнозування виникнення систолічної дисфункції ЛШ. Все це свідчить про те, що біомаркер біомеханічного стресу, яким є NT-proМНУП, та індикатор дисфункції ендотелію, васкулярної репарації та ангіогенезу – кількість циркулюючих ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+, можуть розглядатися як універсальні біомаркери виникнення і прогресування систолічної дисфункції ЛШ незалежно від наявності коморбідних станів, включаючи цукровий діабет 2 типу та ожиріння.

Протягом останніх десятиліть уявлення про формування ХСН зі збереженою ФВ ЛШ значною мірою підтримувалися доказами тісного взаємозв'язку між так званим «перевантаженням тиском» ЛШ з одного боку і порушеннями його структури і функції з іншого [272]. Експериментальні дослідження, виконані на різних моделях ХСН, дозволили встановити превалювання концентричної гіпертрофії або концентричного ремоделювання ЛШ над ексцентричними формами ремоделювання на тлі вираженого екстрацелюлярного фіброзу, що призводить до порушень релаксаційної функції [6, 120]. При цьому фенотипічна відповідь у вигляді ХСН зі збереженою ФВ ЛШ формується внаслідок домінування низькоінтенсивної системної прозапальної активації, індукованої коморбідними станами, які в свою чергу розглядаються як безпосередня причина ХСН (цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, ожиріння) [1, 2]. Системна прозапальна відповідь сприяє зниженню біодоступності ендогенних вазодилататорів, таких, як оксид азоту, стимулюючи підвищення активності оксидативного стресу [11]. Це в свою чергу сприяє формуванню дисфункції ендотелію артерій та ендокарду, які розглядаються в якості основних умов для виникнення мікроваскулярної дисфункції кардіоміоцитів [131, 132, 357].

Дисметаболічні порушення в останніх, індуковані як системною запальною реакцією, так і вторинною ішемією міокарда, сприяють зниженню ефективності функціонування мембран-залежних іонних насосів, приводячи до дефекту процесів фосфорилювання ключових внутрішньоклітинних ферментів, сигнальних молекул і структурних протеїнів, таких, як фосфоламбан, циклічний ГМФ, протеїнкіназа G і тітін [2]. В результаті активації внутрішньоклітинних сигнальних систем (Akt-STAT2-, мітоген-активованої кінази, р36-кінази) і підвищення транскрипційного потенціалу ядерних факторів (nk-kB) формується гіпертрофія міокарда, асоційована з підвищенням його «жорсткості», а порушення фосфорилювання структурного протеїну призводить до погіршення релаксаційної здатності міокарда, виникнення механічної диссінергії і міжшлуночкової дисоціації. Клінічним еквівалентом цього процесу є ХСН зі збереженою ФВ ЛШ.

Сучасні уявлення про домінуючу роль екстракардіальних механізмів, таких як «перевантаження» ЛШ об’ємом або тиском, було суттєво змінено в напрямку кардіоваскулярних: коронарної мікроваскулярної дисфункції запального походження та асимптомної ішемії. При цьому вентрикулярне ремоделювання при ХСН із збереженою ФВ ЛШ помітно відрізняється від такого при ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. В основі цих відмінностей лежать ініціальні процеси, які для ХСН зі зниженою ФВ ЛШ пов’язані з ранньою і швидкою втратою кількості функціонуючих кардіоміоцитів, тоді як при ХСН зі збереженою ФВ ЛШ провідного значення в патогенезі набувають так звані фібропроліферативні процеси, а саме: концентрична гіпертрофія, позаклітинне ремоделювання з поширеним фіброзом [275, 276]. Останні в даний час розглядаються як потенційні молекулярні мішені для реалізації нової стратегії терапії ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, яка виходить з припущення, що фокусування напрямків майбутнього втручання повинне безпосередньо зачіпати інтерстицій і механізми реалізації його ремоделювання [384]. Не виключено, що формування того чи іншого фенотипу ХСН може бути пов'язано з якимись генетичними передумовами, такими як поліморфізм генів цитокінової осі, NO-синтетази, АПФ, суперсімейства факторів росту фібробластів, фактора некрозу пухлини-альфа, рецепторів до ендогенних катехоламінів та ін. [98, 102, 264]. Однак це не виключає факт трансформації ізольованих діастолічних порушень в глобальну систолічну дисфункцію, хоча ця еволюція, швидше за все, представляється як окремий випадок природного прогресування ХСН.

Таким чином, ранні стадії дисфункції міокарда тісно пов'язані з формуванням діастолічних порушень внаслідок підвищення «жорсткості» міокарда, що відбивається в появі механічної диссінергії стінок шлуночків при збереженні величини глобальної ФВ ЛШ. Клінічні ознаки ХСН, що виникають у пацієнтів з ізольованими діастолічними порушеннями, свідчать про формування діастолічної ХСН. Надалі прогресування дисфункції міокарда нерозривно пов’язане з погіршенням механічних якостей стінок шлуночків, що тягне за собою сферичну трансформацію порожнин серця, редукцію величини глобальної ФВ ЛШ і дисрегуляцію міжвентрикулярної взаємодії. Прийнято вважати, що на етапі виникнення контрактильної дисфункції міокарда домінування діастолічних порушень зникає, а прогресуюче зниження ФВ ЛШ є індикатором тяжкості ХСН.

Крім того, підходи до діагностики та лікування фенотипічних варіантів ХСН також істотно різняться [126, 333]. У зв’язку з цим складається враження, що ХСН зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ, ймовірно, не стільки стадія еволюції одного захворювання, скільки різні фенотипи останнього з властивими їм клінічними результатами і прогнозом. Дискусія навколо цього припущення не носить виключно академічний характер, оскільки від точки зору на це питання залежить вибір тактики і стратегії лікування трьох фенотипів ХСН.

Попередніми дослідженнями встановлена істотна роль циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин (ЕПК) у патогенезі ХСН [41, 62, 65]. Показано, що ЕПК мають високий репаративний потенціал, модулюють ендотелізацію фрагментів васкулярного пошкодження, сприяють ремоделюванню позаклітинного матриксу, опосередковують неоангіогенез і підтримують механічні якості ендотелію артерій [136, 137]. Мобілізація ЕПК з кісткового мозку і периферичного тканинного депо регулюється широким спектром факторів росту, цитокінів, нейрогормонів, мікро-РНК, глікопептидів, продуктів оксидативного стресу і сигнальних молекул [168]. Однак не всі ЕПК еквівалентні за своєю проангіогенною активністю і предикторною діагностичною цінністю для пацієнтів з різними кардіоваскулярними захворюваннями [137]. Встановлено, що субпопуляція CD34+ ЕПК, які коекспресують антигени VEGFR-2+ (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2), CD133+, CD14+ і Tie2+, має найбільш потужну ангіопоетичну здатність [277], а зниження циркулюючого пулу CD34+ і CD14+ ЕПК розглядається як незалежний кардіоваскулярний фактор ризику. Разом з тим, внутрішні механізми, що лежать в основі зниження циркулюючого пулу проангіогенних ЕПК, не в повній мірі встановлені [306].

Результатами цього дослідження було встановлено, що у хворих на ХСН тяжкість контрактильної дисфункції, ФК ХСН, наявність кардіоваскулярних факторів ризику вірогідно асоціюються із зниженням кількості проангіогенних циркулюючих ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie-2+. Клінічне та прогностичне значення цього феномену потребує більш детального обговорення та наступних рандомізованих досліджень. Дійсно, в ряді раніше проведених досліджень продемонстрована роль циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин (ЕПК) гемопоетичного походження в патогенезі кардіоваскулярних захворювань [62, 106, 291]. Так, встановлено, що концентрація ЕПК з фенотипом CD34+CD45- може підвищуватися у пацієнтів з інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією, гострим коронарним синдромом [168, 253] і знижуватися при субклінічному атеросклерозі, гострій та хронічній СН із критично зниженою ФВ ЛШ [34, 306]. Оскільки ЕПК забезпечують реалізацію репаративних процесів, які впливають на ендотелізацію ділянок васкулярного пошкодження, а також ремоделювання позаклітинного матриксу та неоангіогенез [135, 169], вони є основним компонентом ендогенної васкулярної репаративної системи [66]. Мобілізація ЕПК, що мають ангіопоетичний і органопротекторний потенціал, регулюється широким спектром прозапальних цитокінів, сигнальних молекул, включаючи мікро-РНК, факторів, індукованих ішемією, нейрогормонів, глікопептидів та продуктами оксидативного стресу [168]. Разом з тим, зрілі ендотеліальні клітини можуть диференціюватися також з активованих мононуклеарів, які мобілізуються з периферичних тканин [26, 53]. При цьому ЕПК експресують CD34 + CD45- негемопоетичного походження, фенотипічно відрізняються від примітивних прогеніторних клітин іншого походження і функціонально розрізняються тільки здатністю до колонієутворення при культивуванні [362, 337]. Це створює труднощі при ідентифікації джерела продукції ЕПК в разі верифікації експресії антигену CD34 у CD45-негативних мононуклеарах. Більш того, ніхто не підтвердив факт асоціації між кількістю циркулюючих CD34+CD45- клітин, з одного боку, і вираженістю коронарного атеросклерозу і виживанням пацієнтів, з іншого [94]. Це привело до спроб верифікації інших субпопуляцій ЕПК, коекспресуючих не тільки антиген CD34+, а також ліганди васкулярного зростання VEGFR-2+ (рецептор 2 для ендотеліального фактора росту – vascular endothelial growth factor receptor-2), CD133+, CD14+ і Tie2+ (ліганд тирозинкінази). Вважають, що до складу CD34+ гранулоцитів, екпресуючих Tie2+ і VEGFR-2+, входять активовані мононуклеари негемопоетичного походження, які фенотипічно відрізняються додатковою експресією антигену CD14, що виявляють плюрипотентність і є потенційним джерелом ендотеліоцитів [229]. Для ЕПК фенотипів CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+ встановлена асоціація з поширеністю атеросклерозу і виживанням пацієнтів з гострим коронарним синдромом та інфарктом міокарда [273]. Разом з тим, роль гемопоетичних і негемопоетичних ЕПК у формуванні ХСН ішемічного ґенезу не цілком встановлена.

Детекція ЕАМ можлива як в біологічних рідинах (кров, лімфа, ліквор, слина, синовіальна рідина), так і в культурі. Кріотрансмісійна електронна мікроскопія в комбінації з використанням рецептор-специфічної мітки є своєрідним «золотим» стандартом у вивченні морфології, розмірів і фенотипів мікрочастинок [214]. Концентрації мікрочастинок різних фенотипів, включаючи ЕАМ, зазвичай вивчаються за допомогою проточної цитофлуометрії, за протоколом гейтування, після обробки зразка антисироваткою [49]. В якості найбільш специфічних для ЕАМ маркерів використовуються CD31/annexin V антигени. Суттєвим обмеженням методу є відсутність можливості оцінки функціональної активності ЕАМ, яка зазвичай встановлюється з використанням культуральних методів дослідження [321].

Дійсно, незважаючи на те, що обмінний рівень ЕПК з імунними фенотипами CD45+CD34+, CD45-CD34+, CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+ демонструє явне зниження в міру збільшення ФК ХСН, проведений мультиваріантний аналіз дозволив встановити, що в динаміці ЕПК з фенотипами CD45+CD34+ і CD45-CD34+ додатковий внесок роблять традиційні фактори кардіоваскулярного ризику. Навпаки, концентрація CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+ мононуклеарів більшою мірою співвідноситься із ступенем вираженості контрактильної і релаксаційної дисфункції міокарда ЛШ, а також важкістю ХСН і концентрацією NT-proМНУП у крові. При цьому можна припустити, що негативний вплив факторів кардіоваскулярного ризику щодо маніфестації ХСН ішемічного ґенезу, імовірно, опосередковується дефіцитом гемопоетичних циркулюючих ЕПК з фенотипами CD45+CD34+ і CD45-CD34+. У той же час, мобілізація ЕПК негемопоетичного походження з фенотипами CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie2+ з периферичних тканин істотно зменшується ще на етапі формування асимптомної дисфункції міокарда ЛШ і в подальшому є важливим предиктором прогресування маніфестної ХСН ішемічного ґенезу.

Попередніми дослідженнями встановлено, що ЕПК є результатом мобілізації уніпотентних ліній стовбурових клітин і відіграють важливу роль у репарації тканин, неоваскуляризації й ангіонеогенезі [322]. В результаті проведеного нами дослідження було встановлено, що в когорті хворих на ішемічну хворобу серця незалежно від наявності ХСН традиційні фактори кардіоваскулярного ризику, такі, як цукровий діабет 2 типу, гіперліпідемія, АГ, здатні зберігати свій негативний вплив щодо зниження рівня циркулюючих ЕПК за допомогою зниження інтенсивності диференціювання гемопоетичних і негемопоетичних проангіогенних моноцитів в ендотеліоцити. Негативну асоціацію різних факторів кардіоваскулярного ризику з кількістю циркулюючих ЕПК виявляли багато інших дослідників [51, 372]. При цьому підкреслювалося, що оцінка індивідуальної величини ризику, яка грунтується на обліку традиційних факторів ризику, залишається неоптимальною [51, 229]. Ми згодні з думкою [273] про те, що рівень CD45-CD34+ клітин може побічно відображати поширеність атеросклерозу і корелювати з кількістю потенційно загрозливих атером. Дійсно, антиген CD34, будучи одночасно маркером гемопоетичних ЕПК, лігандом для Е-селектину й індикатором клітинної адгезії, може відображати напруженість процесів реендотелізації при атеротромбозі різної локалізації [277]. У зв’язку з цим у пацієнтів зі стабільною ІХС циркулюючий рівень ЕПК, ідентифікованих як CD34+CD45-, може істотно не відрізнятися від такого у здорових осіб і проявляти тенденцію до зниження у пацієнтів з ХСН. При цьому не можна виключити й особливості медикаментозного лікування пацієнтів, які взяли участь у дослідженні. Так, більше 70% пацієнтів отримували статини, а 25% хворим призначалися антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів. Роль обох класів лікарських засобів в мобілізації ЕПК в даний час активно вивчається [289]. Це дає можливість припустити існування взаємозв'язку між використанням цих препаратів і відносно незначними змінами загального пулу ЕПК з фенотипом CD34 + CD45- в когорті пацієнтів з ІХС без ХСН. З іншого боку, у відсутності клінічно значущої прозапальної активації, опосередкованої зокрема глибоким порушенням мікроциркуляції, властивої пацієнтам з маніфестною ХСН, переважно зі зниженою тотальною контрактильною функцією, циркулюючий рівень ЕПК з фенотипом CD34+CD45- може не повною мірою відображати ризик прогресування захворювання [137].

Можна припустити, що ЕПК, які залучаються до неоангіогенезу, репарації тканин і кардіоваскулярного ремоделювання і коекспресують рецептори для VEGFК-2 і тирозинкінази, в значній мірі забезпечують напруженість адаптивного зсуву, що перешкоджає маніфестації ХСН як якісно нового патологічного стану. При цьому дефіцит ангіопоетичних ЕПК з фенотипами CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie-2+ можна розглядати як індикатор негативної еволюції ХСН ішемічного ґенезу навіть в тому випадку, якщо вміст NT-proМНУП знаходиться в межах «сірої» зони і відрізняється обмеженою прогностичною цінністю [244].

Дійсно, результати цього дослідження підтверджують гіпотезу про те, що в когорті пацієнтів з ішемічною ІХС рівень циркулюючих ЕПК фенотипів CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie-2+ достовірно нижче, ніж у здорових волонтерів і в більшій мірі залежить від наявності ХСН і кількості факторів кардіоваскулярного ризику. При цьому не виключається, що зниження загальної кількості циркулюючих ЕПК з ангіопоетичним потенціалом (CD14+CD309+ і CD14+CD309+Tie-2+) і їх функціональна дисфункція, що формується, може негативно відбиватися на прогресуванні ХСН шляхом залучення в механізми кардіоваскулярного ремоделювання [25, 33, 163, 382, 392].

Водночас, в експериментальних умовах були отримані підтвердження того факту, що блокування VEGF-позитивних гемопоетичних клітин-прекурсорів істотно обмежувало прогресування пухлин і неоангіогенез [158, 180, 303]. Експериментальними дослідженнями встановлено, що функціональна активність прогеніторних ендотеліальних клітин, пов'язана, зокрема, з їх здатністю синтезувати оксид азоту, активувати АМФ-залежну протеїнкіназу і серин / треонін кіназу Pim-1, істотно перевершує таку у зрілих ендотеліоцитів [123, 403]. З іншого боку, при ряді захворювань, таких, як цукровий діабет 2 типу, СН, ІХС, атеротромбоз, гіперліпідемія, ТІА, мозковий інсульт, подагра, гіперурикемія, мігрень, емфізема легенів, легенева АГ, цироз печінки, при яких дисфункція ендотелію розглядається в якості одного з найважливіших патогенетичних механізмів, функціональна здатність ЕПК, як і можливості для їх мобілізації, істотно знижуються [88, 134, 172, 189, 225, 292, 343, 377].

Про це, зокрема, свідчать попередні результати, отримані в анімаційній моделі [151]. У клінічних умовах циркулюючий пул ЕАМ добре асоціювався з імовірністю виявлення «загрозливої» атероми у хворих з асимптомним атеросклерозом сонних артерій [190]. Існують дані про те, що підвищення циркулюючого рівня ЕАМ позитивно асоціюється зі зниженням кількості ендотеліальних прогеніторних клітин, «жорсткістю» судинної стінки і величиною кардіоваскулярного ризику [306]. Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і високим ризиком виникнення атеросклерозу також описано істотне підвищення циркулюючого пулу ЕАМ. Разом з тим, потенційна прогностична цінність нового маркера для цієї популяції осіб не з’ясована. З іншого боку, встановлена позитивна асоціація між вмістом ЕАМ і глюкоз-індукованим підвищенням активності NADPH-оксидази в ендотеліоцитах, яка в свою чергу розглядається як один з найважливіших внутрішньоклітинних механізмів порушення ендотеліальної функції та ампліфікації низькоінтенсивної запальної відповіді в субінтимі [190]. Таким чином, для пацієнтів з асимптомним атеросклерозом в цілому встановлено взаємозв'язок ЕАМ з багатьма традиційними кардіоваскулярними факторами ризику, клінічне значення яких ще доведеться вивчити.

Відомо, що у пацієнтів з ІХС циркулюючий рівень ЕАМ істотно перевищує такий у здорових осіб і тісно асоціюється з тяжкістю коронарного атеросклерозу [61]. Існує припущення, що ЕАМ в значній мірі забезпечують неоангіогенез й ефективність колатерального кровообігу у таких пацієнтів. Результати, отримані деякими авторами [186], показали, що здатність ЕАМ надавати модулюючий вплив щодо неоангіогенезу може залежати від наявності інших метаболічних факторів. Виявилося, що ЕАМ, отримані від пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом або інсулінорезистентністю, мають істотно меншу здатність до індукції ендотеліальної репарації, ніж ЕАМ здорових осіб. При цьому не можна виключити негативний вплив прозапальних цитокінів (ФНП-альфа, С-реактивний протеїн, ІЛ-6) щодо функціональної активності ЕАМ [118]. В цілому, коморбідні фактори сприяють превалюванню в ЕАМ якостей, модулюючих коагуляцію, запалення й апоптоз, тоді як здатність ЕАМ до індукції неоангіогенезу істотно страждає. У зв'язку з цим багато дослідників вважають, що ЕАМ могли б розглядатися як компонент прогностичної моделі у хворих на ішемічну хворобу серця після процедур ургентної і відстроченої реваскуляризації, включаючи стентування і крізьшкірне коронарне втручання (ККВ) [139].

Оскільки дисфункція ендотелію артерій розглядається як один з інтегральних механізмів формування артеріальної гіпертензії, біологічні маркери, які відображають тяжкість та еволюцію механічних якостей ендотелію, можуть мати серйозне прогностичне значення. Встановлено, що підвищення циркулюючого пулу ЕАМ та зниження ЕПК позитивно асоціюється з тяжкістю альбумінурії у пацієнтів з АГ [172].

Більш того, ЕАМ, які продукуються ЕПК та ізольовані від хворих на АГ з альбумінурією, мають більш виражену здатність до продукції H2O2 і модуляції апоптозу ендотеліоцитів, ніж ЕАМ, які отримані від нормотензивних осіб [172]. Крім того, існують дані про те, що локальна продукція ЕАМ сприяє виникненню гіпертензивної нефропатії і прогресуючим порушенням ниркової функції у хворих на АГ [184]. В цілому, спроби використовувати оцінку циркулюючого пулу ЕАМ як маркера ураження органів-мішеней при АГ виглядають оптимістично, але вимагають підтвердження у спеціально спланованих дослідженнях з високою статистичною потужністю.

Дані про місце і роль ЕПК та ЕАМ у пацієнтів з фібриляцією передсердь надзвичайно обмежені. Відомо, що серед факторів, які впливають на короткостроковий і віддалений прогноз хворих з ФП, найбільше значення мають вентрикулярна частота серцевих скорочень, супутні гемодинамічні порушення, наявність локальної і тотальної контрактильної дисфункції, метаболічні коморбідні стани. Крім того, тромбоемболічні ускладнення розглядаються в якості одних з найбільш важливих причин, які погіршують клінічні наслідки при різних формах ФП. Разом з тим, ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень при ФП може бути опосередкований широким спектром чинників, таких, як низькоінтенсивне запалення, оксидативний стрес, дисліпідемія, гіперкоагуляція [186]. Оскільки ЕАМ, які секретуються ЕПК, пов’язують всі зазначені раніше фактори між собою, детекція нового біомаркера могла б виявитися корисною з метою ідентифікації пацієнтів високого ризику виникнення несприятливих клінічних результатів. Більш того, існують відомості про те, що відновлення синусового ритму сприяє відновленню циркулюючого пулу ЕАМ та ЕПК, близького до нормального [185]. Однак безпосередніх даних, отриманих в ході заздалегідь спланованих клінічних досліджень і присвячених прогностичній ролі ЕАМ та ЕПК при ФП до цього часу не отримано.

Добре відомо, що порушення васкулярної інтеграції та ендотеліальної функції, які впливають на інтенсивність ангіогенезу, кардіоваскулярного ремоделювання й активність низькоінтенсивної запальної і нейрогуморальної відповіді, є ключовими механізмами формування і прогресування серцевої недостатності будь-якої етіологічної приналежності [15]. Попередні дослідження показали серйозне значення циркулюючих ЕАМ та ЕПК в патогенезі серцевої недостатності [250]. Існують спроби використовувати моніторинг рівня ЕАМ як індикатор відповіді на терапію і прогностичний біомаркер у хворих з серцевою недостатністю після досягнення стабільного клінічного стану [63]. Разом з тим, предикторна цінність ізольованого визначення циркулюючого рівня ЕАМ та ЕПК у пацієнтів з гострою і хронічною серцевою недостатністю вимагає уточнення.

Таким чином, вплив дефіциту ЕПК із ангіопоетичним фенотипом є маркером кардіоваскулярного ризику, який набуває великої чинності у хворих із множинними факторами ризику, особливо при наявності ХСН. Як гіпотезу можна припустити, що дефіцит ЕПК, який формується як результат сумісного впливу кардіометаболічних факторів ризику, є одним з головних чинників прогресування ХСН. Основу механізму впливу дефіциту ЕПК із проангіогенним фенотипом складає погіршення умов щодо адекватної васкулярної репарації навіть при про- та контрарегуляторних ефекторних впливах, включаючи епігенетичні та ауто-паракринні. Все це потребує подальшого аналізу із метою встановлення предикторної ролі дефіциту ЕПК у хворих на ХСН.

Слід відмітити, що кардіометаболічні фактори розглядаються як основні чинники, які потребують уваги при інтерпретації результатів вимірювання різних біологічних маркерів, у тому числі й NT-proМНУП та кількості ЕПК. Загальновідомо, що рівні натрійуретичних пептидів менш інформативні у хворих на ожиріння та ниркову дисфункцію. Це пов’язано з підвищенням кліренсу у першому випадку та зниженням деградації пептидів у другому. Навпаки, кількість ЕПК із проангіогенним фенотипом не змінює своєї діагностичної і прогностичної цінності у хворих на ХСН із коморбідними станами [51]. Більш того, сформувалась думка про те, що зниження кількості ЕПК та зменшення їх здатності до диференціювання і проліферації може бути описана як прогеніторна дисфункція і може бути додана до нетрадиційних факторів кардіометаболічного ризику [34].

Результати проведеного дослідження підтверджують цю концепцію і доповнюють її новими даними щодо взаємозв’язку традиційних і не- традиційних факторів кардіоваскулярного ризику із прогеніторною дисфункцією як індикатором неадекватності ендогенної васкулярної репаративної системи.

При цьому такі, описані раніше процеси, модульовані тканинними стовбуровими клітинами, як «homing», атракція, адгезія, міграція, проліферація і кооперація, швидше за все, ініційовані хемокінами, що продукуються прогеніторними циркулюючими клітинами, які надають, таким чином, своєрідний ефект «прекондиціонування» щодо перших [25, 197, 380]. Саме з останнім, найімовірніше, і пов'язаний неоднозначний результат спроб клінічного використання стовбурових клітин при гострих коронарних синдромах і критичній ішемії кінцівок [89, 90, 96, 292].

У всякому разі, патогенетичні механізми диференціації рекрутованих ендотеліальних прогеніторних клітин в моношар зрілих ендотеліоцитів більш детально вивчені. Вважають, що ініціальним моментом, який лежить в основі адгезії і трансендотеліальної міграції різних гемопоетичних клітин, включаючи ендотеліальні прогеніторні клітини, є стимуляція синтезу та подання на поверхні як клітин-прекурсорів, так і зрілих ендотеліоцитів субодиниць β2- (CD18/CD11) і α4β1-інтегринів і рецепторів до них [184, 203, 308]. Останні забезпечують реалізацію адгезивних якостей клітин гемопоетичних і мезенхімальних ліній за рахунок залучення специфічних лігандів, таких, як Е- і Р-селектини [93].

Загалом, ці дані є підставою вважати, що додаткові біомаркери могли підвищити негативну діагностичну і позитивну прогностичну цінність натрійуретичних пептидів у пацієнтів із ХСН при наявності кардіометаболічних коморбідних станів. Тому у подальшому було проведено апостеріорний аналіз предикторної цінності найбільш вагомих факторів кардіометаболічного ризику, роль яких було встановлено у загальній популяції хворих на ХСН, а саме: інсулінорезистеність, цукровий діабет 2 типу, асимптомна гіперурикемія і субклінічний гіпотиреоз, з додатковим аналізом їх впливу на кількість циркулюючих ЕПК з проангіогенним фенотипом.

Результати дослідження, які описані у розділі 4, безперечно свідчать про те, що серед кардіоваскулярних факторів ризику найбільший негативний вплив на важкість дисфункції міокарда та ФК ХСН мають асимптомна гіперурикемія, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, субклінічний гіпотиреоз.

Інсулінорезистентність є поширеним станом хворих з метаболічними розладами, але в осіб із ХСН вона може зустрічатися без супутнього цукрового діабету 2 типу та ожиріння. Дійсно, раніше припускалося, що резистентність тканин до інсуліну можна розглядати в якості одного і чинників, що призводять до появи ендотеліальної дисфункції та ХСН в когорті осіб з цукровим діабетом 2 типу [179]. Але виявилося, що ІР може бути виявлена у хворих з ХСН задовго до появи перших клінічних ознак метаболічних коморбідних станів [47, 179, 350]. Однак принципові механізми, що зв’язують ІР, напруженість ендогенних репаративних процесів і формування ХСН, не зовсім ясні та потребують додаткового дослідження у майбутньому [382].

За даними проведеного уніваріантного регресійного аналізу, наявність ІР асоціювалася із ФК ХСН, ФВ ЛШ, ШКФ, співвідношенням Е/Еm, галектином-3, NT-proМНУП, остеопротегерином, остеопонтином, ХС ЛПНЩ, адипонектином, загальним холестерином та концентрацією циркулюючих ЕПК з фенотипом CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie2+ (рис. 7.1).

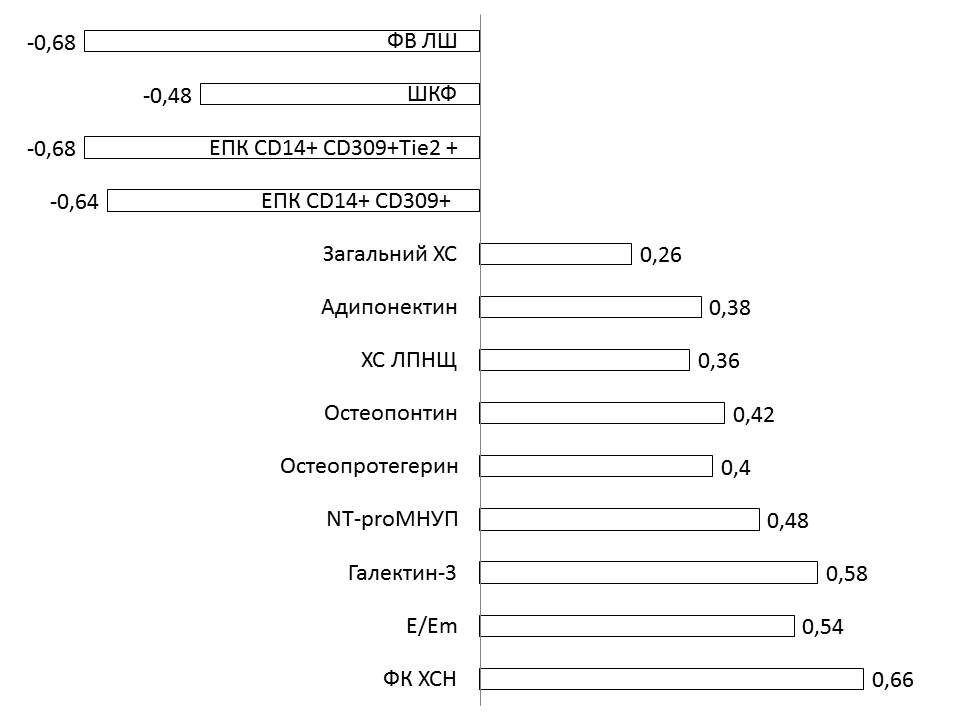


Рис. 7.1. Виявлені асоціації за критерієм рангової кореляції r Спірмена між резистентністю до інсуліну та ФК ХСН, показниками кардіогемодинаміки, концентраціями біомаркерів у хворих на ХСН

Вважають, що ІР може ініціювати накопичення компонентів позаклітинного матриксу, стимуляцію фіброзу, оксидативного стресу, апоптозу кардіоміоцитів і, тим самим, лежати в основі ініціації процесів кардіального ремоделювання та дисфункції ендотелію, що мають важливе значення в прогресуванні ХСН [47, 179, 350]. Дійсно, існують відомості про те, що ІР у відсутності цукрового діабету й ожиріння може передувати появі дисфункції ендотелію і міокарда [52]. Більш того, результати Atherosclerosis Risk in Communities Study свідчать про те, що величина HOMA-IR ≥ 2,5 розглядається як незалежний предиктор виникнення ХСН поза таких факторів ризику, як цукровий діабет і надлишкова маса тіла [340]. Разом з тим, зазначений ефект був найбільш значущим у популяції літніх осіб, пацієнтів жіночої статі, негроїдної раси з АГ в анамнезі. Навпаки, в цьому дослідженні брали участь особи білої раси із ХСН обох статей з кардіоваскулярними факторами ризику при відсутності цукрового діабету 2 типу. Результатами цього дослідження встановлено, що ІР може надавати негативний ефект щодо циркулюючого рівня проангіогенних ЕПК, які беруть активну участь в процесах репарації і клітинного росту. Можна припустити, що абсолютна кількість і функціональна активність ЕПК відображають рівень ендогенного репаративного потенціалу, який може залежати від кількості наявних кардіоваскулярних факторів ризику, таких, як ІР [263]. Однак точні механізми, що призводять до редукції рівня циркулюючих проангіогенних ЕПК у пацієнтів з ХСН, не цілком ясні. Наші результати підтверджують факт відсутності серйозної асоціації між ЕПК і деякими традиційними кардіоваскулярними факторами ризику (АГ, куріння, надлишкова маса тіла) в популяції хворих з ХСН, тоді як для ІХС, цукрового діабету 2 типу, субклінічного гіпотиреозу та ожиріння така залежність встановлена. Однак існують і протилежні спостереження [367]. Ще одним фактором, який може значно вплинути на кількість проангіогенних ЕПК, є метаболічний синдром. Останній частіше зустрічається у пацієнтів з ХСН, ніж без такої, та асоціюється з більш низьким рівнем циркулюючого NT-proМНУП, ніж в загальній популяції хворих із ХСН [104]. Ми не цілком згодні з думкою [104] про те, що зниження рівня NT-proМНУП у пацієнтів з ХСН може незалежно призводити до метаболічних порушень, включаючи ІР, і, тим самим, впливати на формування метаболічного синдрому в цілому.

Однак не можна виключити негативну роль низькоінтенсивної прозапальної активації, яка властива ХСН і може сприяти формуванню ІР для широкого спектра тканин і клітин, включаючи ЕПК. Результати цього дослідження свідчать про те, що пацієнти з ХСН в поєднанні з ІР можуть мати не тільки більш високий вміст циркулюючого NT-proМНУП, але і HbA1c, глюкози натще, інсуліну, ЛПНЩ, вч-CРП, ніж пацієнти без ІР. Особливо важливим є відсутність негативного впливу ІМТ, АГ й ожиріння на циркулюючий рівень проангіогенних ЕПК у пацієнтів з ХСН незалежно від наявності ІР. Навпаки, NT-pro-МНУП, ФВ ЛШ, вч-CРП і ФК ХСН за NYHA були ідентифіковані як незалежні предиктори зниження кількості циркулюючих проангіогенних ЕПК у хворих із ХСН без цукрового діабету. В цілому, можна припустити, що ІР зберігає значення як фактор ризику супресії ендогенної репаративної активності у пацієнтів з документованою ішемічною ХСН, тоді як традиційні фактори кардіоваскулярного ризику, ймовірно, втрачають свій потенціал щодо контролю за функціональним станом і диференціацією ЕПК на етапі формування симптомної ХСН. Ймовірно, потрібні нові дослідження з більшою статистичною потужністю, що дозволяють об’єктивніше судити про внутрішні механізми впливу ІР на функціональну активність ЕПК, ступінь їх рекрутування, диференціювання, а також про клінічне значення описаного нами феномену.

Роль асимптомної гіперурикемії у хворих із ХСН вважається не- уточненою. Тим не менш, існує велика кількість даних, які ґрунтуються на результатах експериментальних, обсерваційних та клінічних досліджень, що свідчать про високу предикторну цінність асимптомної гіперурикемії при ХСН [195, 371]. Крім того, є відомості про цитопротекторні й антиоксидантні якості сечової кислоти, прогностична роль яких не цілком зрозуміла і потребує подальшого вивчення [284].

Існує досить велика кількість клінічних досліджень і мета-аналізів, присвячених вивченню взаємозв’язку між рівнем сечової кислоти і клінічними результатами, кардіоваскулярною і загальною смертністю у пацієнтів із ХСН [173]. Асоціація між гіперурикемією і кардіоваскулярною смертністю була встановлена для вмісту сечової кислоти > 700 мкмоль/л [211] в загальній популяції, а у хворих високого кардіоваскулярного ризику цей рівень виявився істотно менше – 410 мкмоль/л [371]. Існує припущення, що асимптомна гіперурикемія може додати додаткового прогностичного значення до концентрації натрійуретичних пептидів у хворих на ХСН із зниженою ФВ ЛШ, особливо, коли є гіперволемічний синдром [127]. При цьому автори не встановили суттєвих кореляційних зв’язків між концентрацією сечової кислоти із рівням інших біомаркерів (NT-proМНУП, вч-СРП). Проте у нашому дослідженні подібну асоціацію було виявлено. Так, результати, отримані в цьому дослідженні, підтверджують наявність асоціації між рівнями сечової кислоти і ФК ХСН; використанням діуретиків, кардіоваскулярними факторами ризику (цукровим діабетом 2 типу, дисліпідемією, віком, чоловічою статтю), біомаркерами (NT-proМНУП, кількістю ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie2+), ШКФ, ФВ ЛШ (рис. 7.2).

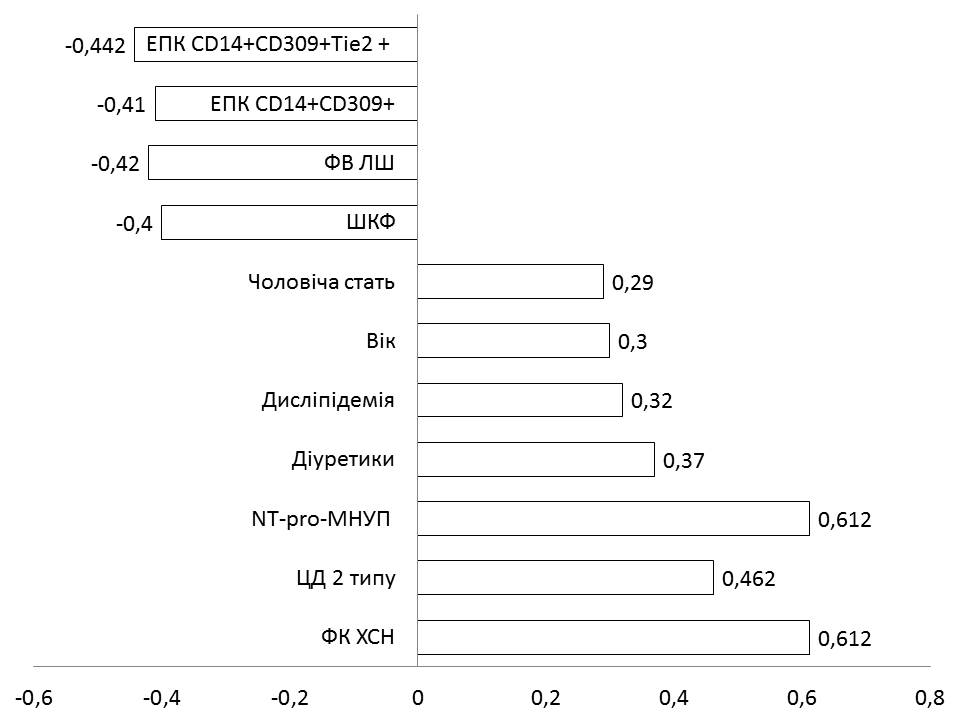


Рис. 7.2. Виявлені асоціації за критерієм r Спірмена між рівнями сечової кислоти та ФК ХСН, показниками кардіогемодинаміки, концентраціями біомаркерів у хворих на ХСН

Таким чином, елевація сечової кислоти у крові хворих із ХСН є не тільки результатом прогресування захворювання, а й атрибутом використання діуретиків, віку, а також коморбідних станів, у тому числі ІХС, для яких прозапальна активація та інтенсифікація оксидативного стресу є одними з основних патогенетичних чинників. Це уявлення повністю збігається із результатами інших досліджень [212, 346].

Звертає на себе увагу, що у цьому дослідженні вдалося встановити наявність негативної асоціації між концентрацією сечової кислоти в крові, розподіленої по квартилям, і вмістом проангіогенних ЕПК. Виявилося, що у пацієнтів з ХСН спостерігається прогресивне зниження циркулюючих ЕПК в залежності від квартиля концентрації сечової кислоти при відсутності клінічно значущої гіперурикемії, що вимагає призначення алопуринолу. При цьому корекція вмісту циркулюючих ЕПК в залежності від інших кардіоваскулярних факторів ризику не впливала на існування зазначеного раніше взаємозв’язку. Ймовірно, ці відомості можуть бути прийняті до уваги при інтерпретації результатів досліджень, присвячених аналізу причин впливу рівня сечової кислоти в крові, включаючи м’яке її підвищення, на клінічні наслідки у пацієнтів з ХСН. Дійсно, в деяких дослідженнях у хворих із ХСН зазначалася наявність асоціації між рівнем сечової кислоти і рядом біологічних маркерів (NT-proМНУП, галектин-3, остеопротегерин), гемодинамічних показників (E/Em і ФВ ЛШ) навіть при відсутності суттєвого зниження ШКФ [35]. Виявилося, що м’яка елевація концентрації сечової кислоти асоціюється з підвищенням ризику декомпенсації ХСН у чоловіків. Необхідно відзначити, що у пацієнтів, які взяли участь в цьому дослідженні, не було виявлено суттєвих гендерних відмінностей у рівнях сечової кислоти. Крім того, м’яке підвищення вмісту останньої не вимагало використання алопуринолу. Припускається, що підвищення рівня сечової кислоти при ХСН негативно впливає на клінічні результати шляхом модуляції дисфункції ендотелію, а також опосередковано через інтенсифікацію катаболічних процесів, індукованих пошкодженням тканин внаслідок ішемії, гіпоксії або апоптозу [35].

З іншого боку, серед пацієнтів з надлишковою масою тіла підвищення рівня сечової кислоти не є рідкістю. Однак ми не виявили суттєвої асоціації між ІМТ і рівнем сечової кислоти у пацієнтів із ХСН. Можна припустити, що широке призначення діуретиків пацієнтам із ХСН могло б сприяти гіперурикемії за рахунок стимуляції реабсорбції сечової кислоти в проксимальному відділі канальців нефрону і тим самим несприятливо впливати на рівень циркулюючих ЕПК. Однак результати цього дослідження не підтверджують існування прямого й опосередкованого впливу діуретиків на рівень ЕПК. Ймовірно, що підвищені концентрації сечової кислоти у пацієнтів із ХСН в більшій мірі відображають тяжкість порушення мікроциркуляції [161]. Дійсно, ішемія периферичних тканин детермінує підвищення експресії ксантиноксидази, що є основною причиною надлишкової продукції сечової кислоти і через супресію активності внутрішньоклітинних систем Akt/STAT/MAP-кіназ призводить до зниження моббінга, диференціювання і транспорту проангіогенних ЕПК з фенотипами CD14+CD309+MPCs і CD14+CD309+Tie2+ [344].

Таким чином, вплив сечової кислоти на популяцію проангіогенних ЕПК може бути зумовлений різними механізмами, одним як яких є індукція оксидативного стресу в ЕПК із подальшою оксидацією ДНК/РНК і зниженням здатності ЕПК до проліферації і диференціації у зрілі ендотеліоцити.

Субклінічний гіпотиреоз є наступним коморбідним станом, який асоціюється із виникненням дефіциту ЕПК із проангіогенним фенотипом у хворих на ХСН. Отримані результати свідчать про те, що пацієнтів із ХСН не встановлено асоціації між СГ та віком, гендерною приналежністю, наявністю традиційних факторів кардіоваскулярного ризику (АГ, цукровий діабет 2 типу, ІМТ), рівнем системного АТ, ЧСС, ФВ ЛШ, ШКФ. Навпаки, високі ФК ХСН, дисліпідемія частіше спостерігалися у пацієнтів із СГ, тоді як ожиріння частіше детектували в когорті хворих без СГ. Це збігається із даними, які були отримані й іншими дослідниками стосовно частоти зустрічаємості субклінічного гіпотиреозу у когортах пацієнтів із ХСН [154, 295]. Необхідно відзначити, що у великих обсерваційних дослідженнях частота верифікації СГ зростає пропорційно віку хворих на ХСН і залежить від частоти призначення аміодарону [154]. В нашому досліджені пацієнти не отримували аміодарон, оскільки всі хворі із важкими формами порушень серцевого ритму, які потребують фармакологічного втручання із призначенням лікарських засобів, що впливають на виникнення СГ, не були включені в спостереження. Крім того, обидві когорти хворих із ХСН за наявності і відсутності СГ не відрізнялися один від одного за віком. Тому дані, які отримані в цьому дослідженні, можна інтерпретувати окремо від вікових розбіжностей та можливого впливу лікарських засобів.

За результатами обстеження пацієнтів із ХСН було встановлено, що наявність СГ асоціювалася з ФК ХСН, ФВ ЛШ, NT-proМНУП, остеопротегерином, галектином-3, вч-CРП, остеопонтином, кількістю циркулюючих ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie2+, сечовою кислотою (рис. 7.3). Ґрунтуючись на цих спостереженнях, можна припустити, що СГ може негативно впливати на перебіг ішемічної ХСН через низку механізмів, з яких найімовірнішими є прогресування ішемічного пошкодження серцевого м’язу через атеротромботичні події, дисліпідемія, індукція дисфункції ендотелію та поглиблення порушень з боку ендогенної васкулярної репаративної системи, а також прозапальна активація, яка бере участь у кардіоваскулярному ремоделюванні [84, 85, 110, 297].

Фактично СГ є кондуктором інших факторів кардіоваскулярного впливу, які у такому вигляді зустрічаються частіше, ніж ізольовано, в когорті хворих на ішемічну ХСН, що підтверджується й іншими спостереженнями [145, 149, 361].

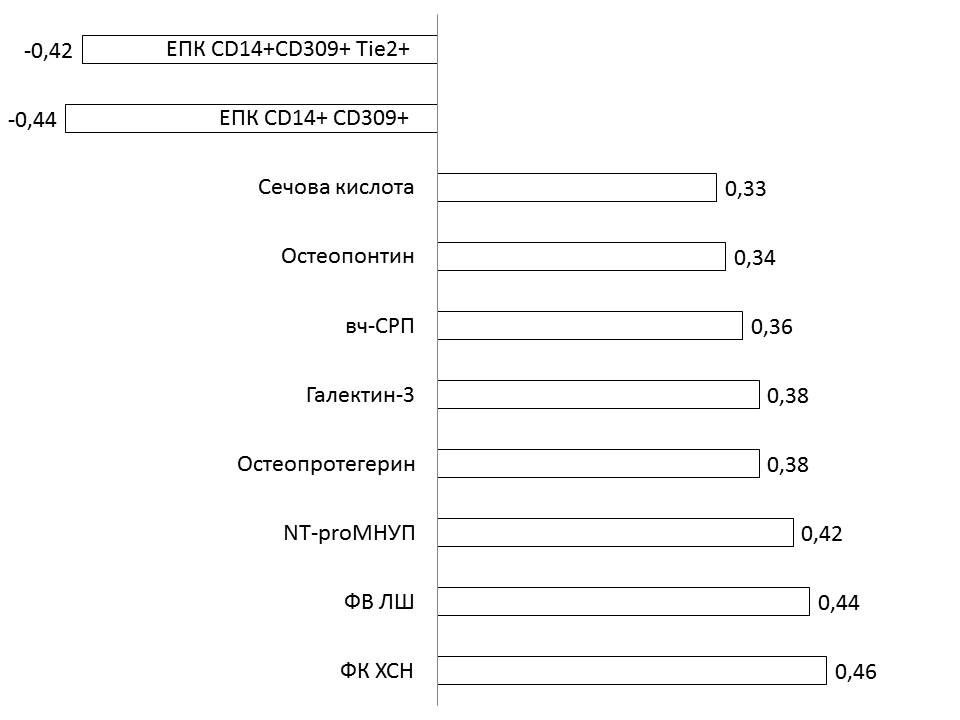
Тим не менш, СГ може додавати негативний вплив на перебіг ХСН не тільки опосередковано через дисліпідемію, гіперурикемію, атеросклероз, а ще й безпосередньо [121, 361]. Цей вплив був доведений у нашому спостереженні і грунтується на результатах уніваріантного і мультиваріантного аналізу, яким встановлено, що незалежними предикторами дефіциту обох фенотипів проангіогенних ЕПК виявилися ТТГ, СГ, NT-proМНУП, ФК ХСН за NYHA, вч-CРП, дисліпідемія, концентрація сечової кислоти, галектин-3, остеопротегерин. 

Рис. 7.3. Асоціативні зв’язки (критерій r Спірмена) між субклінічним гіпотиреозом та іншими факторами кардіоваскулярного ризику, кардіогемодинамічними характеристиками, біомаркерами у хворих на ХСН

Ці дані можуть пояснити негативний вплив СГ на перебіг ХСН та ризик виникнення смертельних випадків у хворих із різними фенотипами ХСН при наявності СГ, що спостерігалося у великих рандомізованих проектах, таких, як Health, Aging and Body Composition Study та Cardiovascular Health Study [296, 298], та мета-аналізах [175, 269, 334].

У той же час, за даними мета-аналізу 16 крупних рандомізованих досліджень, що був завершений нещодавно, встановлено, що СГ не є асоційованим із віком хворих та ризиком кардіоваскулярної смертності і смертністю від будь-яких причин в загальній популяції [334]. Проте у хворих на ХСН поява СГ є потужним предиктором кардіоваскулярної і загальної смертності, а також аритмічної смертності [55]. Результати наведеного спостереження свідчать про те, що СГ, поряд із факторами ризику кардіоваскулярних ускладнень, які асоціюються із ним, можуть реалізовувати свій негативний вплив на перебіг ХСН через формування дефіциту обох фенотипів проангіогенних ЕПК та може брати участь у порушеннях васкулярної репарації і прогресуванні ХСН.

Цукровий діабет 2 типу вважається незалежним фактором ризику виникнення кардіоваскулярних ускладнень у загальній популяції та важливим і надпотужним предиктором летальності у хворих на ХСН [16, 148, 377]. За даними великих клінічних досліджень, серед хворих на ХСН цукровий діабет зустрічається майже у 40-42% випадків, а при наявності зниженої ФВ ЛШ і більше [320]. Цей висновок підтверджено у нашому дослідженні, де цукровий діабет 2 типу визначався у 30% хворих зі зниженою ФВ ЛШ, а також був верифікований поряд із іншими факторами ризику, наприклад АГ, дисліпідемією, ожирінням, палінням, а також наявністю післяінфарктного кардіосклерозу майже у 40% осіб. За результатами обстеження рівнів біомаркерів несприятливого перебігу ХСН було з’ясовано, що хворі на ХСН із цукровим діабетом 2 типу демонструють вірогідно більші рівні ХС ЛПНЩ, вч-СРП, галектину-3, остеопротегерину, остеопонтину, адипонектину, але виражений дефіцит циркулюючих ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+СD309+Tie-2 теж є особливістю цих хворих. Звертають на себе увагу лімітації щодо оцінки кардіогемодинамічних показників, особливо ФВ ЛШ, і рівня циркулюючого NT-proМНУП у хворих із ХСН та цукровим діабетом 2 типу, що певною мірою обумовлює необхідність пошуку більш чутливих моделей щодо індивідуалізованої оцінки ризику несприятливого перебігу ХСН. Дійсно, в деяких спостереженнях встановлено, що у хворих на ХСН із цукровим діабетом 2 типу вимірювання традиційних маркерів несприятливого перебігу захворювання зустрічає певні лімітації щодо інтерпретації отриманих даних і не дозволяє використовувати їх із високою позитивною предикторною цінністю [196]. Крім того, ФВ ЛШ, NT-proМНУП і навіть дані тканинної доплерографії (specle tracing) більшою мірою можуть бути застосовані із метою отримання негативного діагностичного результату [355]. Це підтверджується результатами цього дослідження, які ґрунтуються на даних уніваріантного регресійного аналізу. Останній показав, що наявність цукрового діабету 2 типу асоціюється із ФК ХСН, кількістю циркулюючих ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+, рівнями галектину-3, NT-proМНУП, ФВ ЛШ, співвідношенням Е/Еm, співвідношенням Е/Аm; рівнями остеопонтину, кількістю циркулюючих ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+Tie2+, вч-CРП, адипонектином, остеопротегерином, ХС ЛПНЩ, АГ, загальним холестерином, палінням та віком хворих (рис. 7.4).

Разом із цим, цікавим є факт того, що у хворих на ХСН із цукровим діабетом 2 типу величина кардіоваскулярної і загальної смертності більшою мірою залежить від екстракардіальних причин, ніж від прогресування ХСН [377]. Це змінює сприйняття пацієнта із ХСН у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу як особу, що має лікуватися за загальним протоколом щодо ХСН. Більш того, прогноз такої особи має розраховуватися дещо іншими методами, ніж ті, які традиційно застосовуються у рутинній клінічній практиці. У цьому контексті дані, що отримані у цьому дослідженні, ставлять нові запитання щодо ймовірності використання остеопротегерину та вимірювання кількості ЕПК із проангіогенним потенціалом замість натрійуретичних пептидів у хворих на ХСН із цукровим діабетом 2 типу в анамнезі.

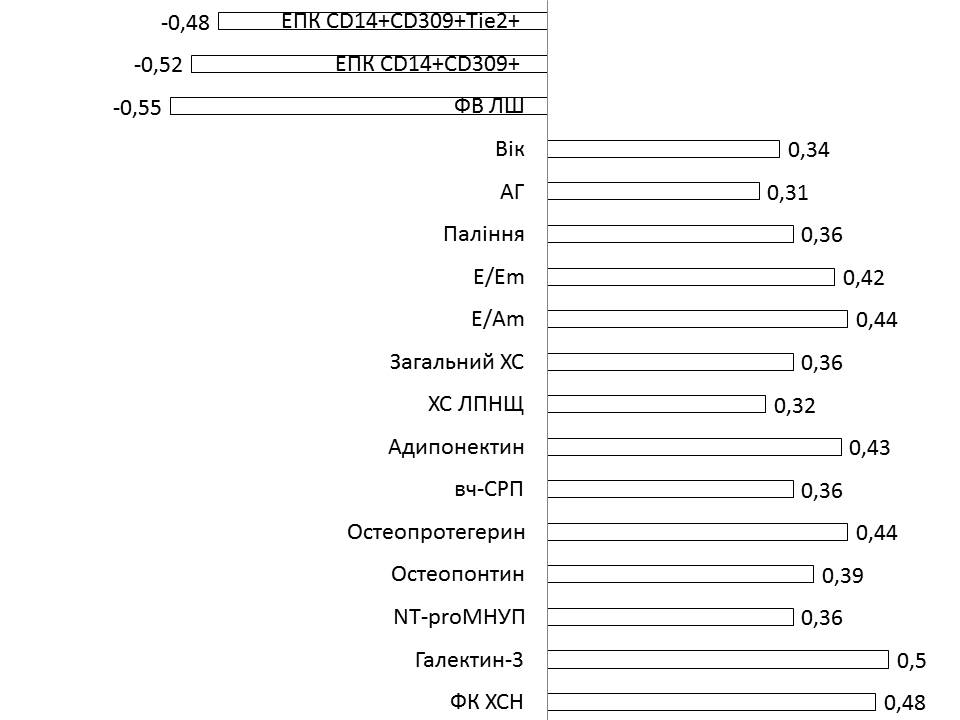


Рис. 7.4. Асоціативні зв’язки (критерій r Спірмена) між цукровим діабетом 2 типу та іншими факторами кардіоваскулярного ризику, кардіогемодинамічними характеристиками, біомаркерами у хворих на ХСН

При цьому кардіогемодинамічні показники залежать від варіанси «цукровий діабет 2 типу» в меншій мірі, ніж біомаркери біомеханічного стресу, запалення, дисфункції ендотелію, що підтверджується даними, які отримані й іншими дослідниками [81, 107].

Дійсно, завдяки результатам мультиваріантного регресійного аналізу було встановлено, що цукровий діабет 2 типу поряд із такими факторами, як ФК ХСН та деякими біомаркерами (остеопротегерин, HbA1c, адипонектин, NT-proМНУП), є незалежним предиктором зниження кількості циркулюючих ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie2+. В подальшому із використанням методу рекласифікації і С-статистики було встановлено, що у популяції пацієнтів із ХСН використання трикомпонентної моделі, створеної як комбінація трьох предикторів, а саме: ФК ХСН, цукровий діабет 2 типу та остеопротегерин, дозволяє ідентифікувати найбільшу кількість очікуваних кардіоваскулярних подій. Все це сприяє змінам в уявленні про використання традиційних біомаркерів у осіб із ХСН та цукровим діабетом 2 типу.

В якості пояснень щодо патогенетичної ролі цукрового діабету у виникненні дисфункції ЕПК можна навести численні дані попередніх досліджень, які свідчать про безпосередній вплив підвищеного рівня глюкози та прооксидантних факторів, а також, імовірно, деяких факторів росту (фактор росту фібробластів, інсуліноподібний фактор росту та ін.), прозапальних цитокінів на здатність ЕПК до проліферації і диференціації у зрілі ендотеліоцити [46, 72, 325]. Більш того, в експериментальних моделях і клінічних спостереженнях встановлено, що відновлення функціональності ЕПК у хворих на ХСН із цукровим діабетом не тільки позитивно позначається на репарації судин, а й приводить до відновлення життєздатності міокарда і реверсії кардіоваскулярного ремоделювання [38, 191]. Більшість спостережень такої спрямованості ґрунтуються на концепції «метаболічної пам’яті» як основної моделі, яка більшою мірою пояснює формування дисфункції ЕПК при цукровому діабеті та її вплив на прогресування мікро- та макроангіопатії [188, 226]. Тому методологія вимірювання ЕПК у периферійній крові може мати досить високу практичну цінність не тільки з точки зору оцінки кардіоваскулярного ризику, а і як компонент біомаркер-контрольованої терапії, роль якої потребує більш детального дослідження у майбутньому. Оскільки із патогенетичної точки зору молекулярні механізми, що спонукають формування дисфункції ЕПК та метаболічно-індуковані ангіо- та нейропатії, є близькими, а остеопротегерин залучений у всі ланки цього патогенезу, зрозуміла більш висока діагностична і прогностична роль цього біомаркера при ХСН із цукровим діабетом у порівнянні із натрійуретичними пептидами [226]. Проте комбінація ФК ХСН, остеопротегерину та кількості ЕПК із ангіопоетичним фенотипом у периферійній крові є вперше встановленою моделлю, яка покращує прийняття дискримінативного рішення щодо еволюції ХСН в осіб з метаболічними захворюваннями, у тому числі при цукровому діабеті 2 типу.

Таким чином, результати нашого дослідження свідчать про те, що традиційні (цукровий діабет 2 типу) та нетрадиційні (асимптомна гіперурикемія і субклінічний гіпотиреоз) фактори кардіоваскулярного ризику реалізують свій негативний вплив на перебіг ХСН індукованою ішемією через дисфункцію ЕПК як центрального компонента ендогенної васкулярної репаративної системи. При цьому біомаркери біомеханічного стресу (NT-proМНУП), фіброзу (галектин-3), кардіоваскулярного ремоделювання (остеопротегерин), прозапальної активації (вч-СРП) суттєво не індивідуалізують оцінку ризику, оскільки тісно залежать від багатьох факторів, включаючи метаболічні стани, функцію нирок, використані лікарські засоби та, вірогідно, від стану гіпер– або еуволемії. Такий висновок повністю збігається із результатами декількох крупних досліджень, завершених нещодавно [83, 143, 210, 300].

Фактично, результати цього дослідження свідчать про те, що незалежними предикторами виникнення несприятливих клінічних результатів у хворих на ХСН є концентрація NT-proМНУП, галектину-3, високочутливого C-реактивного протеїну, остеопротегерину та кількості циркулюючих проангіогенних ендотеліальних прогеніторних клітин з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie-2+. Все це потребувало додаткового аналізу щодо ймовірності використання цих біомаркерів додатково до клінічних та кардіогемодинамічних параметрів як предикторів клінічного перебігу ХСН. З цією метою на підставі отриманих даних було створено нову прогностичну модель, аналіз якої наведено у розділі 5.

Результати цього дослідження свідчать про те, що шкала оцінки ризику виникнення несприятливих клінічних результатів у пацієнтів із ХСН, яка грунтується тільки на вимірі рівня циркулюючих біомаркерів, здатна досить точно ідентифікувати хворих високого ризику. При цьому біологічні маркери, включені в планшетну систему, відображають різні сторони патогенезу ХСН. Так, крім рутинно вимірюваних маркерів біомеханічного стресу, таких, як NT-proМНУП, фенотипічний маркер ризику галектину-3 і маркер прозапальної активації вч-CРП, ми використовували мультифункціональні маркери, такі як, остеопротегерин, остеопонтин, адипонектин, проангіогенні ЕПК. Позитивною стороною мультимаркерної діагностики є низька залежність подібного підходу від демографічних показників і величини ниркового кліренсу [114]. Крім того, отримані дані дозволяють сподіватися на те, що комбінація мультифункціональних біомаркерів буде зберігати свою високу предикторну цінність незалежно від наявності коморбідних станів, які досить часто ідентифікуються у пацієнтів з ХСН [155]. Раніше робилися спроби створення нових шкал ризику ХСН, які грунтуються на ізольованих умовах, таких, як клінічні або ехокардіографічні параметри, а також на рівнях тих чи інших біомаркерів, переважно мозкового натрійуретичного пептиду і галектину-3 [101]. Однак подібний підхід виявився більш успішним в популяції пацієнтів з гостро декомпенсованою ХСН, ніж у осіб зі стабільним перебігом [309, 353]. Крім того, для більшості вже створених шкал критичним моментом став вік і гендерна приналежність пацієнтів, стан ниркового кліренсу, а також супутні метаболічні коморбідні стани (ожиріння, цукровий діабет 2 типу) та анемія [33, 99]. Крім того, не створено достатньо надійної моделі, що дозволяє прогнозувати ризик повторної госпіталізації стабільного пацієнта з ХСН після виписки зі стаціонару протягом більше одного року спостереження [129]. У цьому дослідженні були враховані ці дані з метою мінімізувати вплив додаткових чинників на надійність прогностичної моделі, включивши до складу ідентифікованих біомаркерів ті з них, які не залежать від ниркового кліренсу (кількість циркулюючих ЕПК із проангіогенним фенотипом), не пов'язані з тяжкістю міокардіальної дисфункції (остеопротегерин), а також відображають тяжкість дисфункції ендотелію (остеопонтин). При цьому NT-proМНУП і галектин-3 зберігалися в якості основних біологічних маркерів, що відображають напруженість біомеханічного стресу і фенотипічний ризик ХСН відповідно. Ми пропонуємо шкалу оцінки ризику негативної еволюції ХСН, яка в цілому виглядає оптимістично з точки зору точності і прогностичної цінності при зіставленні з раніше створеними системами, такими, як Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, National Heart Care Projec, Barcelona Bio-HF. При цьому Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, National Heart Care Project недооцінюють ризик загальної смерті і ризик повторних госпіталізацій пацієнтів з ХСН незалежно від тривалості спостереження, тоді як Barcelona Bio-HF має більш високу прогностичну цінність і точність для однорічного спостереження [328]. Разом з тим, оцінка дво- і трирічної смерті за допомогою Barcelona Bio-HF незалежно від додаткового вимірювання рівня циркулюючих біомаркерів, включаючи NT-proМНУП, має достовірно меншу прогностичну цінність і точність, ніж використана нами оригінальна шкала ризику.

Таким чином, нова оригінальна прогностична модель оцінки ризику фатальних та нефатальних кардіоваскулярних подій у пацієнтів з ХСН, яка створена на підставі вимірювання циркулюючих біомаркерів (NT-проМНУП, галектину-3, високочутливого C-реактивного протеїну, остеопротегерину, кількості проангіогенних циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин з імунними фенотипами CD14+CD309+), має суттєві переваги за своєю прогностичною цінністю перед іншими моделями ризику (Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, National Heart Care Projecа, Barcelona Bio-HF) при довготривалому спостереженні.

Останнім завданням дисертаційної роботи було вивчення ролі АРА валсартану у лікуванні хворих на ХСН із урахуванням впливу на циркулюючий рівень ЕПК із проангіогенним потенціалом. С цією метою було створено клініко-фармакологічну ланку дослідження, дизайн та результати якої ретельно описано у розділі 6. У цілому вдалося встановити, що відносно висока доза валсартану (160-320 мг на добу) має перевагу перед меншою дозою (< 160 мг на добу) відносно впливу на клінічний стан хворих на ХСН, ФВ ЛШ, толерантність до фізичних навантажень, а також на біомаркери біомеханічного стресу, системного запалення, васкулярної репарації та ендотеліальної дисфункції. Загалом, дозозалежний вплив АРА валсартану стосовно клінічного стану, толерантності до фізичних навантажень є очікуваним. В попередніх дослідженнях подібні результати вже було описано [244, 294]. Додатково в цій роботі було встановлено дозозалежний вплив валсартану у складі комбінованій терапії ХСН відносно рівнів NT-proМНУП, вч-СРП, галектину-3 та остеопротегерину. Крім того, слід звернути увагу на те, що роль виcокодозованої терапії АРА валсартаном щодо динаміки остеопротегерину на вч-СРП встановлено в цьому дослідженні вперше. Необхідно відзначити, що підвищення толерантності до фізичного навантаження за даними тесту із 6-хвилинною ходою, а також зниження ФК ХСН із зменшенням концентрації біомаркерів, що характеризують біомеханічний стрес, фіброз та запалення, є результатом індивідуалізованого дозування АРА. Ці дані можуть сприйматися як підтвердження ефективності біомаркер-контрольованої терапії у цієї категорії хворих, оскільки вони зіставлені із результатами великих контрольованих досліджень, які підтримуються експертами великого рівня репутації [146, 287]. Разом із цим, ці результати було отримано у досить невеликій когорті пацієнтів із ХСН, тому вони мають бути додатково досліджені у більш великих спостереженнях із більшою статистичною потужністю.

Навпаки, роль АРА валсартану відносно відновлення функціонування ендогенної репаративної системи встановлено в цієї роботі вперше. Раніше в деяких експериментальних дослідженнях було показано, що валсартан має можливості щодо зниження оксидативного стресу в ЕПК, за рахунок чого відновлюється виживаність ЕПК та знижується інтенсивність їх апоптозу [369]. Можливо, що супресія фосфорилування ендогенної екстрацелюлярної сигнал-інгібуючої кінази може пригнічуватися АРА валсартаном у високих дозах, тоді як у відносно низьких має місце «вислизування» цього ефекту за рахунок підвищення позаклітинної концентрації ангіотензину-ІІ [200, 242]. Ще одним з імовірних механізмів, які торкаються реалізації позитивного ефекту валсартану на виживаність ЕПК, є блокада епігенетичного впливу на експресію гістонів деацетилази міоцитів [384]. Дійсно, ангіотензин-ІІ поряд із прозапальними цитокінами (фактор некрозу пухлин-альфа, інтерлейкін-2), факторами росту (інсуліноподібний фактор росту) та активними молекулами (Е-селектин) має здатність регулювання процесів оксидації G-протеїн- асоційованих рецепторів, бета-рецепторів, іонних рецепторів саркоплазматичного ретикулуму та оксидації ДНК/РНК [200]. Результатом подібного впливу є активація апоптозу, блокада синтезу секреторної та міжклітинної кооперації [393]. Валсартан здатний дозозалежно супресувати проліферативні і проапоптичні ефекти ангіотензину-ІІ, а також опосередковані ефекти прозапальних цитокінів, які залучені в епігенетичну регуляцію диференціації ЕПК і реалізуються із включенням ядерного фактора транскрипції та фосфоїнозитол-3-кіназного/Akt механізму [381]. Крім того, валсартан може підвищувати рівень L-диметиларгініну та захищати ендотеліальну NO-синтазу від деградації прооксидазними ферментами через стимулювання фосфоїнозитол-3-кіназного / Akt шляху безпосередньо в зрілих та прогеніторних ендотеліоцитах [339, 393]. Можна припустити, що позитивний ефект валсартану щодо рівня ЕПК обумовлюється також NO-опосередкованим впливом, який, можливо, є додатковим чинником сприятливого ефекту цього препарату [30, 341]. З іншого боку, активність, виживаність та здатність до проліферації ЕПК тісно залежить від так званої метаболічної пам’яті, яка формується внаслідок контакту ЕПК із надлишковою концентрацією глюкози та інших метаболітів при цукровому діабеті 2 типу [396]. Але останнім часом з’ясовано, що метаболічна пам’ять, як неефективне відновлення транскрипційного потенціалу прекурсорів, може виникати і при взаємодії з прозапальними цитокінами (фактор некрозу пухлин-альфа), факторами росту (фактор росту та диференціювання-15, фактор росту фібробластів, інсуліно-подібний фактор росту-1), активними молекулами (альфа-(v)бета-(3) інтегрин) [71, 219, 385]. Наслідком таких взаємовідносин може бути накопичення внутрішньоклітинного кальцію та зниження транскрипційного потенціалу щодо ЕПК. Оскільки валсартан створює умови для відновлення епігенетичної регуляції диференціації та проліферації ЕПК, його роль у відновленні пулу ЕПК із здатністю до трансформації в зрілі ендотеліоцити із нормальною або близькою до нормальної активністю є вирішальною для репарації ендотелію [61]. Результатом може бути зростання їх циркулюючого пулу як за рахунок підвищення диференціювання, так і внаслідок пролонгації періоду виживання [385].

З клінічної точки зору такий процес є сприятливим для відновлення функціонування ендогенної репаративної васкулярної системи як важливої ланки підтримки периферійного кровотоку та метаболічних потреб [311]. Дійсно, в клінічних дослідженнях, що проведені раніше, було встановлено дозозалежний вплив валсартану на пул циркулюючих ЕПК із ангіопоетичним потенціалом [64]. Але при проведенні клінічних спостережень було встановлено, що вплив прозапальних цитокінів на функціональну здатність ЕПК є фазовим. При гострих станах, таких, як гострі коронарні синдроми, ІМ, позитивна кореляція між маркерами прозапальної активації, такими, як вч-СРП, та рівнями циркулюючих ЕПК, є добре встановленою [365]. Навпаки, при ХСН рівень ЕПК знижується пропорційно кількості факторів ризику та важкості міокардіальної дисфункції, що було продемонстровано у цієї роботі.

Цікаво, що існують й інші підтвердження того факту, що блокада РАС та 3-гідрокси-глутарил-КоА-редуктази може зіставлятися із підвищенням рівня циркулюючих ЕПК, але дані, накопичені до теперішнього часу, дуже суперечливі [100, 200, 399]. Фактично є відомості про те, що мінералкортикоїдні антагоністи, інгібітори АПФ та, вірогідно, статини можуть мати позитивний вплив на пул ЕПК, але дозозалежний ефект для цих класів лікарських засобів не встановлений і потребує подальших досліджень у спеціально спланованих спостереженнях [320, 336, 338, 372].

Таким чином, результатами цього дослідження вперше підтверджено гіпотезу про те, що відновлення ендогенного васкулярного репаративного потенціалу у хворих на ХСН ішемічного ґенезу можливе. Частково це може бути вирішено за рахунок призначення АРА валсартану у високих дозах тривалий час.

На завершення обговорення результатів дослідження необхідно відзначити, що роль кардіометаболічних факторів ризику у хворих на ХСН недооцінена. Їх негативний вплив на перебіг ХСН досить важко встановити, тому мультимаркерні предикторні моделі можуть сприяти більш точній оцінці ризику несприятливого перебігу ХСН. Створена на підставі трирічного спостереження оригінальна прогностична модель, яка побудована на основі вимірювання циркулюючих біомаркерів (NT-proМНУП, галектину-3, hs-CРП, остеопротегерину, кількості циркулюючих ЕПК з фенотипом CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie2+), дозволяє досить достовірно прогнозувати ймовірність виживання пацієнтів із ХСН незалежно від їх віку, гендерної приналежності, стану контрактильної функції міокарда лівого шлуночка і кількості коморбідних станів. При цьому для прогнозування ризику несприятливого перебігу ХСН враховується профіль традиційних (цукровий діабет) та нетрадиційних (додаткових) кардіометаболічних факторів ризику, а саме: асимптомна гіперурикемія (> 315 ммоль/л), субклінічний гіпотиреоз (ТТГ > 10 мкЕД/л, базальний рівень вільних фракцій T3 і T4 – в межах референтних значень), інсулінорезистентність за визначенням індексу HOMA-IR > 2,77 ммоль/л × мкОД/мл. Все це створює можливості для проведення індивідуалізованої терапії ХСН із використанням ранжованих доз валсартану. Наявність доказів щодо дозозалежного впливу валсартану на деякі біомаркери, а саме – на кількість циркулюючих проангіогенних ЕПК, дозволяє проводити біомаркер-контрольовану терапію ХСН навіть у хворих із різною презентацією коморбідних станів та зниженою ШКФ. У цьому сенсі у роботі пропонується розглядати індивідуальну оптимізовану титрацію валсартану до найбільш стерпної дози як метод високоймовірного покращення клінічного стану та перебігу ХСН.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної проблеми сучасної внутрішньої медицини, а саме удосконалення діагностики, прогнозування перебігу та підвищення ефективності лікування хворих на ХСН шляхом створення нової наукової концепції, яка базується на встановленні патогенетичної ролі дефіциту циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин із ангіопоетичними властивостями, біомеханічного стресу, кардіоваскулярного ремоделювання, прозапальних змін та фіброзу міокарда як інтегральних механізмів, що поєднують прогресування ХСН ішемічного ґенезу із впливом супутніх метаболічних станів.
2. Для ефективного прогнозу перебігу хвороби у хворих з ХСН ішемічного генезу і розвитку у них ХСН найвагомішими незалежними предикторами розвитку систолічної дисфункції міокарда та ФК ХСН є асимптомна гіперурикемія (ВШ = 1,06), інсулінорезистентність (ВШ = 1,06), цукровий діабет 2 типу (ВШ = 1,04), субклінічний гіпотиреоз (ВШ = 1,08), а також наявність післяінфарктного кардіосклерозу та фенотипу СН із ФВ ЛШ менше за 40%.
3. На перебіг ХСН ішемічного генезу безпосередньо впливають такі кардіоваскулярні фактори, як цукровий діабет 2 типу (ВШ = 1,05), субклінічний гіпотиреоз (ВШ = 1,06), інсулінорезистентністю (ВШ = 1,06) та асимптомною гіперурікемією (ВШ = 1,05), які здатні зберігати свій негативний вплив на прогноз захворювання у зв’язку зі зниженням рівня циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин як гемопоетичного, так і негемопоетичного походження.
4. У хворих на ХСН тяжкість контрактильної дисфункції, ФК ХСН наявність кардіоваскулярних факторів ризику асоціюються із зниженням кількості проангіогенних циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie-2+, при цьому найбільш виражений дефіцит кількості проангіогенних ЕПК верифікований у осіб з ЦД 2 типу (r = -0,50; P = 0,001 та r = -0,61; P = 0,001) у порівнянні із пацієнтами на СГ, ІР та асимптомну гіперурікемію.
5. Незалежними предикторами виникнення несприятливих клінічних результатів хворих на ХСН із ЦД 2 типу, СГ, ІР, асимптомною гіперурікемією є концентрація NT-proМНУП (ВШ = 1,37 на кожні 10 ммоль/л; P = 0,001), галектину-3 (ВШ = 1,46 на кожні 2,5 нг/мл; P = 0,003), високо чутливого C-реактивного протеїну (ВШ = 1,12 на кожен 1 мг/л; P = 0,001), остеопротегерину (ВШ = 1,19 на кожні 325 пг/мл; P = 0,001) та кількості циркулюючих проангіогених ендотеліальних прогеніторних клітин із імунними фенотипами CD14+CD309+ (ВШ = 1,05 на кожні 10 × 10-4%; P = 0,001) та CD14+CD309+Tie-2+ (ВШ = 1,06 на кожні 0,2 × 10-4%; P = 0,001).
6. Розроблена на підставі багатофакторного регресійного аналізу прогностична модель оцінки ризику виникнення фатальних та нефатальних кардіоваскулярних подій у хворих на ХСН, яка включає визначення рівня NT-proМНУП, галектину-3, високочутливого C-реактивного протеїну, остеопротегерину, кількості проангіогенних циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин із імунними фенотипами CD14+CD309+, має суттєві переваги (19,2% проти 15,1%) за своєю прогностичною цінністю перед іншими моделями ризику (Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, National Heart Care Project, Barcelona Bio-HF) при довготривалому спостереженні.
7. При довготривалому клінічному спостереженні за хворими з ІХС ішемічного генезу основними причинами розвитку несприятливих клінічних подій були гостра декомпенсація ХСН (81,4%), раптова серцева смерть (16,6%), та поодинокі випадки інфаркту міокарда та системної тромбоемболії (2,0%).
8. При використанні валсартану в комплексному лікуванні ХСН доведена висока ефективність багатомаркерної моделі та прогнозуванні пербігу в лікування ХСН на основі терапії Валсартаном демонструє дозозалежний вплив відносно зниження рівнів NT-proМНУП, галектину-3, високочутливого C-реактивного протеїну, остеопротегерину, та сприяє відновленню кількості проангіогенних циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин із проангіогеними імуннимфенотипами CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie-2+.
9. Валсартан у дозі > 50% від цільової має перевагу перед дозою < 50% від цільової відносно впливу на клінічний стан хворих на ХСН, ФВ ЛШ (на 19,2% проти 1,3% відповідно), толерантність до фізичних навантажень (на 16,1% і 14,2% відповідно), а також на біомаркери біомеханічного стресу (зменшення NT-proМНУП на 21,9% і 14,8% відповідно), системного запалення (зменшення вч-СРП на 30,1% та 24,4% відповідно), васкулярної репарації та ендотеліальної дисфункції (збільшення кількості ЕПК з імунними фенотипами CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie-2+ на 45,7% та 33,3% відповідно).

Практичні рекомендації

1. Рекомендується користування оригінальною прогностичною моделлю, побудованою на основі вимірювання циркулюючих біомаркерів (NT-proМНУП, галектину-3, вч-CРП, остеопротегерину, кількості циркулюючих ЕПК з імунним фенотипом CD14+CD309+ та CD14+CD309+Tie2+) із метою прогнозування ймовірності виживання пацієнтів з ХСН незалежно від їх віку, гендерної приналежності, стану контрактильної функції міокарда лівого шлуночка і кількості коморбідних станів.
2. У випадку наявності кардіоваскулярних факторів ризику у хворих з ХСН доцільно урахувати в програмі лікування наявність традиційних (цукровий діабет) та додаткових метаболічних факторів ризику, а саме: асимптомної гіперурикемії (> 315 ммоль/л), субклінічного гіпотиреозу (ТТГ > 10 мкОД/л, базальний рівень вільних фракцій T3 і T4 – в межах референтних значень), інсулінорезистентність за визначенням індексу HOMA-IR > 2,77 ммоль/л × мкОД/мл.
3. Рекомендується з метою покращення клінічного стану хворих, перебігу ХСН, реверсії кадіоваскулярного ремоделювання та реалізації васкулярного протективного ефекту, застосування валсартану у дозі > 50% від цільової.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Беловол А. Н., Князькова И. И. Лечение ХСН, ассоциированной с хроническим обструктивным заболеванием легких. Место бета-адреноблокаторов. *Сердечная недостаточность*. 2017. № 2. С. 55-59.

2. Оптимизация лечения больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких / Беловол А. Н. и др. *Раціональна фармакотерапія*. 2014. № 4. С. 57-63.

3. Беловол А. Н., Князькова И. И. Сердечная недостаточность: диагностика и мониторинг в процессе терапии. *Сердечная недостаточность*. 2012. № 1. С. 24-39.

4. Березин А. Е. Систолическая и диастолическая сердечная недостаточность: две стороны одного процесса? *Український медичний часопис*. 2014. № 3 (101). С. 91-96.

5. Діастолічна функція та її оцінка за допомогою доплерехокардіографії / Бобров В. О. та ін. *Український кардіологічний журнал*. 1996. № 1. С. 61-64.

6. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих / Воронков Л. Г. та ін. К., 2009. С. 4-22.

7. Воронков Л. Г., Ільницька М. Р., Бабич П. М. Прогноз пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка залежно від даних неінвазивних методів обстеження. *Український терапевтичний журнал*. 2015. № 1. С. 24-31.

8. Воронков Л. Г., Паращенюк Л. П., Луцак Е. А. Качество жизни при хронической сердечной недостаточности: актуальные аспекты. *Серцева недостатність*. 2010. № 3. С. 18-25.

9. Воронков Л. Г., Паращенюк Л. П., Яновський Г. В. Предиктори якості життя хворих із хронічною серцевою недостатністю ІІІ функціонального класу за NYHA. *Серце і судини*. 2009. № 1. С. 81-85.

10. Жебель В. М. Клінічні та клініко-генетичні аспекти визначення натрійуретичного пептиду у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю: здобутки та перспективи / Жебель В. М. та ін. *Серцева недостатність*. 2016. № 1. С. 14-18.

11. Кароли Н. А., Бородкин А. В., Ребров А. П. Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2016. 26 (1).  C. 38-45.

12. Князькова И. И., Беловол А. Н. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого возраста. *Мистецтво лiкування.* 2014. № 5-6. С. 54-60.

13. Методические подходы к выявлению гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии с использованием эхокардиографии / О. Н. Ковалева и др. *УКЖ*. 2005. № 4. С. 119-125.

14. Кравчун П. Г., Лапшина Л. А., Титова А. Ю. Особенности дисфункции эндотелия при ХСН у больных пожилого и старческого возраста в зависимости от коморбидного фона. *Медицина сьогодні і завтра*. 2011. № 4. С. 60-67.

15. Оптимізація діагностики розвитку ускладнень стабільних форм ішемічної хвороби серця у хворих з супутнім ожирінням / П. Г. Кравчун та ін*. Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Вип. 4 (1). С. 146-149.

16. Ішемічна хвороба серця з супутнім цукровим діабетом 2-го типу за наявності метаболічного синдрому: клініко-діагностичні особливості перебігу хронічної серцевої недостатності в рамках поліморбідної патології у клініці внутрішніх хвороб / П. Г. Кравчун та ін*. Медицина сьогодні і завтра.* 2015. № 1. С. 35-42.

17. Райдинг Э. Эхокардиография. Практическое руководство / Элисдэйр Райдинг : пер. с англ., 2-е изд. М. : МЕДпресс-информ, 2012. 280 с.

18. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М. : Медиасфера, 2006. 312 с.

19. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / За ред. О. Г. Воронкова. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017. Дод. 1. С. 6-64.

20. Рекомендація з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / За ред. О. Г. Воронкова. К., 2014. 58 с.

21. Свищенко Е. П., Коваленко В. Н. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии. К., 2002. 504 с.

22. Сіренко Ю. М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії. Донецьк : Видавець Заславський О. Ю., 2011. 288 с.

23. Яблучанский Н. И. Хроническая сердечная недостаточность: синдром или заболевание? *Серцева недостатність*. 2010. № 1. С. 115-118.

24. Suppression of Tumorigenicity 2 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / Abou Ezzeddine O.F. et al. *J. аm Heart Assoc*. 2017. № 6 (2). Doi : 10.1161/JAHA.116.004382.

25. Heterologous cells cooperate to augment stem cell migration, homing, and engraftment / Adams G.B. et al. *Blood*. 2003. № 101 (1). Р. 45-51.

26. Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia / Adams V. et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. № 24. Р. 684-690.

27. Changes in overall ventricular myocardial architecture in the setting of a porcine animal model of right ventricular dilation / Agger P et al. *J. Cardiovasc Magn Reson.* 2017. № 19 (1). Р. 93.

28. Galectin-3 in acute coronary syndrome / Agnello L et al. *Clin Biochem*. 2017. № 50 (13-14). Р. 797-803.

29. Control of microenvironmental cues with a smart biomaterial composite promotes endothelial progenitor cell angiogenesis / Aguirre A. et al. *Eur. Cell. Mater*. 2012. № 24. Р. 90-106.

30. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells / Aicher A. et al. *Nat Med.* 2003. № 9. Р. 1370-1376.

31. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure / Aimo A. et al. *JACC Heart Fail.* 2017. № 5 (4). Р. 287-296.

32. Update on diastolic heart failure or heart failure with preserved ejection fraction in the older adults / Alagiakrishnan K. et al. *Ann Med.* 2013. № 45 (1). Р. 37-50.

33. Risk prediction models for mortality in ambulatory patients with heart failure: a systematic review / Alba A. C. et al. *Circ. Heart Fail*. 2013. № 6 (5). Р. 881-889.

34. Circulating Proangiogenic Progenitor Cells Independently Predict Functional Capacity in Heart Failure Patients / Alba A. C. et al. *Can. J. Cardiol*. 2013. № 29 (6). Р. 664-671.

35. The role of uric acid in heart failure / Alcaíno H. et al. *Rev. Med. Chil*. 2011. № 139 (4). Р. 505-515.

36. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population / Almeida J. G. et al. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2017. Doi : 10.1093/ehjci/jex252. [Epub ahead of print].

37. Alsamara M., Alharethi R. Heart failure with preserved ejection fraction. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2014. № 12 (6). Р. 743-750.

38. Ambasta R. K., Kohli H., Kumar P. Multiple therapeutic effect of endothelial progenitor cell regulated by drugs in diabetes and diabetes related disorder. *J. Transl. Med*. 2017. № 15 (1). Р. 185.

39. Characteristics and in-hospital outcomes for non-adherant patients with heart failure: get with the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) / Ambedkar A. V. et al. *Am. Heart J.* 2009. № 158. Р. 644-652.

40. B-type natriuretic peptide assessment in ambulatory heart failure patients: insights from IMPROVE HF / Ambrosy A. P. et al. *J. Cardiovasc. Med.* 2012. № 13. Р. 360-367.

41. Changes in the monocytic subsets CD14(dim)CD16(+) and CD14(++)CD16(-) in chronic systolic heart failure patients / Amir O. et al. *Mediators Inflamm*. 2012.  Doi : 10.1155/2012/616384.

42. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate / Andrew S. Levey et al. *Ann. Intern. Med.* 2009. № 150 (9). Р. 604-612.

43. Anguita M. High-sensitivity troponins and prognosis of heart failure. *Rev. Clin. Esp*. 2017. № 217 (2). Р. 95-96.

44. Appleton C. P., Hatle L. K., Popp R. L. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J. Аm. Coll. Cardiol.* 1988. № 12 (2). Р. 426-440.

45. Evaluation of eight biomarkers to predict short term mortality in patients with acute severe dyspnea / Ara-Somohano C. et al. *Minerva Anestesiol.* 2017. № 83 (8). Р. 824-835.

46. Circulating Endothelial Progenitor Cells in Type 1 Diabetic Patients: Relation with Patients' Age and Disease Duration / Arcangeli A. et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017. № 8. Р. 278.

47. Several factors associated with the insulin resistance syndrome are predictors of left ventricular systolic dysfunction in a male population after 20 years of follow-up / Arnlöv J. et al. *Am. Heart J.* 2001. № 142. Р. 720-724.

48. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis / Asahara T. et al. *Science.* 1997. № 275. Р. 964-967.

49. Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy / Askari A. T. et al. *Lancet.* 2003. № 362. Р. 697-703.

50. ANMCO/ELAS/SIBioC Consensus document: Recommendations for the use of cardiac biomarkers in heart failure patients / Aspromonte N. et al. *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 2016. № 17 (9). Р. 615-656.

51. Circulating endothelial progenitor cells as biomarkers for prediction of cardiovascular outcomes / Bakogiannis C. et al. *Curr. Med. Chem.* 2012. № 19 (16). Р. 2597-2604.

52. NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study / Baldassarre S. et al. *Cardiovasc. Diabetol*. 2017. № 16 (1). Р. 119.

53. Endothelial progenitor cell mobilization after percutaneous coronary intervention Atherosclerosis / Banerjee S. et al. [*Atherosclerosis*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806234) 2006. № 189 (1). Р. 70-75.

54. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease / Bastien M. et al. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2014. № 56 (4). Р. 369-381.

55. Thyroid Studies Collaboration. Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation / Baumgartner C. et al. *Circulation.* 2017. № 136 (22). Р. 2100-2116.

56. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3 / Bayes-Genis A. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. № 63 (2). Р. 158-166.

57. Cardiac adipose tissue: A new frontier for cardiac regeneration? / Bayes-Genis A. et al. *Int. J. Cardiol.* 2013. № 167 (1). Р. 22-25.

58. The novel biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure / Berezin A. et al. *Clinical Hypertension*. 2016. № 22 (3). Doi : 10.1186/s40885-016-0041-1.

59. The utility of biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure / Berezin A. et al. *Eur. Heart J.* 2015. № 36 (1). Р. 509-547.

60. Berezin A. Biomarkers for cardiovascular risk in diabetic patients. *Heart.* 2016. № 102 (24). Р. 1939-1941.

61. Berezin A. Epigenetics in heart failure phenotypes. *BBA Clin*. 2016. Doi : 10.1016/j.bbacli.2016.05.005.

62. Berezin A. E., Kremzer A. A. Circulating endothelial progenitor cells as markers for severity of ischemic chronic heart failure. *J. Card. Fail.* 2014. Vol. 20 (6). P. 438-447.

63. Apoptotic microparticles to progenitor mononuclear cells ratio in heart failure: relevance of clinical status and outcomes / Berezin A. et al. *JCvD*. 2014. № 2 (1). [Epub ahead of print]

64. The utility of biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure / Berezin A. et al. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2015. № 8 (10). Р. 18255-18264.

65. The effect of angiotensin-2 receptor blocker valsartan on circulating level of endothelial progenitor cells in diabetic patients with asymptomatic coronary artery disease / Berezin A. et al. *Diabetes Metab Syndr*. 2015. № 9 (4). Р. 305-309.

66. Berezin A. E. Are Novel Cardiac Biomarkers Required in Prediction of Heart Failure Development and Outcomes? *ARC Journal of Cardiology*. 2017. № 3 (1). Р. 17-20.

67. Berezin A. E. Biological markers of cardiovascular diseases. Part 4. Diagnostic and prognostic value of biological markers at risk stratification among patients with heart failure. LAMBERT Academic Publishing GmbH. Moskow, 2015. 329 p.

68. Berezin A. E. Biomarker-guided therapy of chronic heart failure / Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications. Biomarkers in Cardiovascular Disease, edited by Victor R. Preedy and Vinood B. Patel. Springer, Switzerland, 2016. Doi : 10.1007/978-94-007-7741-5\_2-1

69. Berezin A. E. Can the Growth/Differentiation Factor-15 Be a Surrogate Target in Chronic Heart Failure Biomarker-Guided Therapy? *J. Int. Transl. Med.* 2017. № 5 (1). Р. 34-37.

70. Berezin A. E. Contemporary approaches of biological markers in heart failure. Scholars' Press, OmniScriptum Management GmbH, Saarbrücken, Germany, 2017.

71. Berezin A. E. Current understanding of the role of new cardiac biomarkers in prediction of heart failure. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2017. № 4 (1). Р. 49-55.

72. Berezin A. E. Diabetes mellitus related biomarker: the predictive role of growth-differentiation factor-15. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2016. № 10 (1). Р. 154-157.

73. Berezin A. E. Endothelial progenitor cells dysfunction and impaired tissue reparation: The missed link in diabetes mellitus development. *Diabetes Metab Syndr*. 2017. № 11 (3). Р. 215-220.

74. Berezin A. E. Novel Biomarkers in Prediction of Heart Failure Related Outcomes: From Bench to Bedside. *Intern. Med.* 2017. № 7 (2). Р. 236-238.

75. Berezin A. E. Prognostication in different heart failure phenotypes: the role of circulating biomarkers. *Journal of Circulating Biomarkers*. 2016. Doi : 10.5772/62797.

76. Berezin A. E. The risk stratification in heart failure patients: The controversial role of high-sensitive ST2. *J. Integr. Cardiol.* 2015. № 1 (6). Р. 216-217.

77. Berezin A. E. Up-to-date clinical approaches of biomarkers’ use in heart failure. *Biomed. Res. Ther.* 2017. № 4 (6). Р. 1341-1370.

78. Circulating Endothelial-Derived Apoptotic Microparticles in the Patients with Ischemic Symptomatic Chronic Heart Failure: Relevance of Pro-Inflammatory Activation and Outcomes / Berezin A. et al. *Int. Cardiovasc. Res. J.* 2014. № 8 (3). Р. 116-123.

79. Global longitudinal strain predicts long-term survival in patients with chronic ischemic cardiomyopathy / Bertini M. et al. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2012. № 5. Р. 383-391.

80. Plasma and Cardiac Galectin-3 in Patients With Heart Failure Reflects Both Inflammation and Fibrosis: Implications for Its Use as a Biomarker / Besler C. et al. *Circ. Heart Fail.* 2017. № 10 (3). Doi : 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003804.

81. Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction / Bhambhani V. et al. *Eur. J. Heart Fail*. 2017. Doi : 10.1002/ejhf.1091. [Epub ahead of print].

82. Measures of subclinical cardiac dysfunction and increased filling pressures associate with pulmonary arterial pressure in the general population: results from the population-based Rotterdam Study / Billar R. J. et al. *Eur. J. Epidemiol*. 2017. Doi : 10.1007/s10654-017-0341-0. [Epub ahead of print].

83. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure / Billebeau G. et al. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2017. № 24 (11). Р. 1127-1135.

84. Biondi B., Cooper D. S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine reviews*. 2008. № 29. Р. 76-131.

85. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur. J. Endocrinol.* 2012. № 167 (5). Р. 609-618.

86. Assessing the burden of hospitalized and community-care heart failure in Canada / Blais C. et al. *Can. J. Cardiol.* 2014. № 30 (3). Р. 352-358.

87. Quality of care for heart failure patients hospitalized for any cause / Blecker S. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. № 63 (2). Р. 123-130.

88. Circulating CD34+ Cell Subsets in Patients with Coronary Endothelial Dysfunction / Boilson B. A. et al. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008. № 5 (8). Р. 489-496.

89. Human endothelial cells derived from circulating progenitors display specific functional properties as compared to mature vessel wall endothelial cells / Bompais H. et al. *Blood.* 2004. № 103 (7). Р. 2577-25784.

# 90. Mobilization of CD34+KDR+ endothelial progenitor cells predicts target lesion revascularization: a reply to a rebuttal concerning power and sample size calculation / [Baumstarck K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Baumstarck%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23205880). et al. *J. Thromb. Haemost.* 2013. № 11 (2). Р. 397-398.

91. Prognostic significance of cardiovascular biomarkers and renal dysfunction in outpatients with systolic heart failure: a long term follow-up study / Bosselmann H. et al. *Int. J. Cardiol.* 2013. № 170 (2). Р. 202-207.

92. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction / Boulogne M. et al. *Int. J. Cardiol.* 2017. № 226. Р. 53-59.

93. Role of alpha4 integrin and VCAM-1 in CD18-independent neutrophil migration across mouse cardiac endothelium / Bowden R. A. et al. *Circ. Res.* 2002. № 90. Р. 562-569.

94. Correlation between the functional impairment of bone marrow-derived circulating progenitor cells and the extend of coronary artery disease / Bozdag-Turan I. et al. *J. Transl. Med.* 2012. Doi : <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-143>.

95. Braunwald E. Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2013. № 1 (1). Р. 1-20.

96. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging / Britten M. B. *Circulation.* 2003. № 108. Р. 2212-2218.

97. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND / Brouwers F. P. et al. *Eur. Heart J.* 2013. № 34. Р. 1424-1431.

98. Burkly L. C., Michaelson J. S., Zheng T. S. TWEAK/Fn14 pathway: an immunological switch for shaping tissue responses. *Immunol. Rev.* 2011. № 244 (1). Р. 99-114.

99. Prealbumin improves death risk prediction of BNP-added Seattle Heart Failure Model: results from a pilot study in elderly chronic heart failure patients / Cabassi A. et al. *Int. J. Cardiol*. 2013. № 168 (4). Р. 3334-3339.

100. ACE inhibition modulates endothelial apoptosis and renewal via endothelial progenitor cells in patients with acute coronary syndromes / Cangiano E. et al. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2011. № 11 (3). Р. 189-198.

101. The 'Echo Heart Failure Score': an echocardiographic risk prediction score of mortality in systolic heart failure / Carluccio E. et al. *Eur. J. Heart Fail.* 2013. № 15 (8). Р. 868-876.

102. Expression of TWEAK and its receptor Fn14 in human subcutaneous adipose tissue. Relationship with other inflammatory cytokines in obesity / Chacon M. R. et al. *Cytokine.* 2006. № 33 (3). Р. 129-137.

103. Inverse association of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with metabolic syndrome in patients with congestive heart failure / Chang H. R. et al. *PLoS One*. 2013. № 8 (11). Р. e79096.

104. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is inversely associated with metabolic syndrome in hypertensive patients / Chang H. R. et al. *Am. J. Med. Sci*. 2014. № 348 (3). Р. 210-214.

105. Levels and values of circulating endothelial progenitor cells, soluble angiogenic factors, and mononuclear cell apoptosis in liver cirrhosis patients / Chen C. H. et al. *J. Biomed. Sci.* 2012. № 19 (1). Р. 66.

106. Number and activity of endothelial progenitor cells from peripheral blood in patients with hypercholesterolaemia / Chen J. Z. et al. *Clin. Sci. (Lond).* 2004. № 107. Р. 273-280.

107. Association of type 2 diabetes mellitus and ratio of transmitral E wave velocity to early diastole mitral velocity with cardiovascular events in chronic kidney disease / Chen P.C. et al. *Oncotarget.* 2017. № 8 (55). Р. 94407-94416.

108. The relationship between oxidative stress and endothelial progenitor cells count in the first-degree relatives of diabetes mellitus / Chen S.C. et al. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2012. № 51 (3). Р. 197-200.

109. Value and level of circulating endothelial progenitor cells, angiogenesis factors and mononuclear cell apoptosis in patients with chronic kidney disease / Chen Y. T. et al. *Clin. Exp. Nephrol*. 2013. № 17 (1). Р. 83-91.

110. A Low-Normal Free Triiodothyronine Level Is Associated with Adverse Prognosis in Euthyroid Patients with Heart Failure Receiving Cardiac Resynchronization Therapy / Chen Y. Y. et al. [*Int. Heart J.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29151481)2017. № 58 (6). Р. 908-914.

111. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid binding proteins (FABPs): function, structure, and polymorphism. *J. Appl. Genet*. 2006. № 47. Р. 39-48.

112. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure / Cho G. Y. et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009. № 54. Р. 618-624.

113. American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association / Chow S.L. et al. *Circulation.* 2017. Doi : 10.1161/CIR.0000000000000490.

114. Four-variable risk model in men and women with heart failure / Chyu J. et al. *Circ. Heart Fail.* 2014. № 7 (1). Р. 88-95.

115. A novel cardiac bio-marker: ST2 / Ciccone M. M. et al. *Molecules.* 2013. № 18 (12). Р. 15314-15328.

116. The Euro Heart Failure Survey of The EUROHEART Survey Programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe / Cleland J. C. F. et al. *Eur. J. Heart Fail*. 2000. № 2. Р. 123-132.

117. American Diabetes Association. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA1c measurement. *Diabetologia*. 2007. № 50. Р. 2042-2043.

118. Endothelial cells of hematopoietic origin make a significant contribution to adult blood vessel formation / Crosby J. R. et al. *Circ. Res*. 2000. № 87. Р. 728-730.

119. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure / Curtis J. P. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. № 42. Р. 736-742.

120. Molecular imaging of the cardiac extracellular matrix / [Hans J. de Haas](https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circresaha.113.302680) et al. *Circ Res*. 2014. № 114 (5). Р. 903-915.

121. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease / Delitala A. P. et al. *Eur. J. Intern. Med*. 2017. № 38. Р. 17-24.

122. Devaraj S., Jialal I. Dysfunctional endothelial progenitor cells in metabolic syndrome. *Exp. Diabetes. Res*. 2012. № 2012. Р. 585018.

123. L-arginine transport and nitric oxide synthesis in human endothelial progenitor cells / Díaz-Pérez F. et al. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2012. № 60 (5). Р. 439-449.

124. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease / Dierkes J. et al. *Circulation.* 2000. № 102. Р. 1964-1969.

125. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway / Dimmeler S. et al. *J. Clin. Invest*. 2001. № 108. Р. 391-397.

126. Dunlay S. M., Pereira N. L., Kushwaha S. S. Contemporary Strategies in the Diagnosis and Management of Heart Failure. *Mayo Clin. Proc.* 2014. № 89 (5). Р. 662-676.

127. Prognostic factors for in-hospital mortality of patients hospitalized for acutely decompensated heart failure / Dvornik Š. et al. *Acta Clin Belg.* 2017. Doi : 10.1080/17843286.2017.1410599. [Epub ahead of print].

128. General practitioners' awareness of depressive symptomatology is not associated with quality of life in heart failure patients – cross-sectional results of the observational RECODE-HF Study / Eisele M. et al. *BMC Fam Pract*. 2017. № 18 (1). Р. 100.

129. El. Maghawry M., E. lGuindy A. STOP-HF: Expanding the role of HF programs into the community. *Glob. Cardiol. Sci Pract*. 2014. № 2014 (2). Р. 40-43.

130. Early echocardiographic deformation analysis for the prediction of sudden cardiac death and life-threatening arrhythmias after myocardial infarction / Ersbøll M. et al. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013. № 6 (8). Р. 851-860.

131. Extracellular matrix turnover biomarkers predict long-term left ventricular remodeling after myocardial infarction: insights from the REVE-2 study / Eschalier R. et al. *Circ. Heart Fail.* 2013. № 6 (6). Р. 1199-1205.

132. Features of cardiac remodeling, associated with blood pressure and fibrosis biomarkers, are frequent in subjects with abdominal obesity / Eschalier R. et al. *Hypertension.* 2014. № 63 (4). Р. 740-746.

133. Health Literacy and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Prospective Community Study / Fabbri M. et al. *Mayo Clin Proc.* 2017. Doi : S0025-6196(17)30734-6. [Epub ahead of print].

134. Levels of circulating endothelial cells and colony-forming units are influenced by age and dyslipidemia / Fabbri-Arrigoni F. I. et al. *Pediatr. Res.* 2012. № 72 (3). Р. 299-304.

135. Technical notes on endothelial progenitor cells: ways to escape from the knowledge plateau / Fadini G. P. *Atherosclerosis*. 2008. Vol. 197, № 2. Р. 496-503.

136. Low cd34+ cell count and metabolic syndrome synergistically increase the risk of adverse outcomes / Fadini G. P. et al. *Atherosclerosis.* 2009. № 207. Р. 213-219.

137. Circulating progenitor cell count for cardiovascular risk stratiﬁcation: a pooled analysis / Fadini G. P. et al. *PLoS ONE*. 2010. № 5. Р. e11488.

138. Endocytosis and intracellular processing of platelet microparticles by brain endothelial cells / Faille D. et al. *J. Cell. Mol. Med*. 2012. № 16 (8). Р. 1731-1738.

139. Quantification of endothelial microparticles on modified cytometric bead assay and prognosis in chest pain patients / Fan Y. et al. *Circ J.* 2014. № 78 (1). Р. 206-214.

140. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes / Farkouh M. E. et al. *N. Engl. J. Med*. 2012. № 367. Р. 2375-2384.

141. Favresse J., Gruson D. Natriuretic peptides: degradation, circulating forms, dosages and new therapeutic approaches. *Ann Biol Clin* *(Paris).* 2017. № 75 (3). Р. 259-267.

142. Feigenbaum H. Echocardiographic evaluation of left ventricular function: beyond ejection fraction. *J. Cardiol*. 2006. № 48 (4). Р. 175-182.

143. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: Association with functional capacity and long-term outcomes / Felker G. M. et al. *Circ. Heart Fail.* 2013. № 6 (6). Р. 1172-1179.

144. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial / Felker G. M. et al. *JAMA.* 2017. № 318 (8). Р. 713-720.

145. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update / Floriani C. et al. *Eur. Heart J.* 2017. № 39 (7). Р. 503-507.

146. Fonarow G. C. Biomarker-Guided vs Guideline-Directed Titration of Medical Therapy for Heart Failure. *JAMA.* 2017. № 318 (8). Р. 707-708.

147. Improving the use of evidence based heart failure therapies in the outpatient settings: the IMPROVE HF performance improvement registry / Fonorrow G. C. et al. *Am. Heart J.* 2007. № 154. Р. 12-38.

148. Association between diabetes and mortality in elderly patients admitted for a first episode of acute heart failure / Formiga F. et al. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2018. № 18 (4). Р. 554-560.

149. Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure / Frey A. et al. *Int. J. Cardiol*. 2013. № 168 (1). Р. 300-305.

150. Friedewald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem*. 1972. Vol. 18 (6). P. 499-502.

151. Bone marrow monocyte lineage cells adhere on injured endothelium in a monocyte chemoattractant protein-1-dependent manner and accelerate reendothelialization as endothelial progenitor cells / Fujiyama S. et al. *Circ. Res*. 2003. № 93. Р. 980-989.

152. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β-blocker therapy in chronic heart failure / Gaggin H. K. et al. *Circ. Heart Fail.* 2013. № 6 (6). Р. 1206-1213.

153. In vitro differentiation of endothelial cells from AC133-positive progenitor cells / Gehling U. M. et al. *Blood.* 2000. № 95. Р. 3106-3112.

154. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts / Gencer B. et al. *Circulation.* 2012. № 126 (9). Р. 1040-1049.

155. Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: data from the Italian SurveY on carDiac rEhabilitation (ISYDE-2008) / Giallauria F. et al. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2014. № 15 (2). Р. 155-163.

156. Early subclinical ventricular dysfunction in patients with insulin resistance / Giuseppina N. et al. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2014. № 15 (2). Р. 110-114.

157. Elevated glycated haemoglobin is a strong predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction who are not receiving treatment for diabetes mellitus / Goode K. M. et al. *Heart.* 2009. № 95. Р. 917-923.

158. Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization / Grant M. B. et al. *Nat. Med.* 2002. № 8. Р. 607-612.

159. Levels of macrophage migration inhibitory factor and glucocorticoids in chronic wound patients and their potential interactions with impaired wound endothelial progenitor cell migration / Grieb G. et al. *Wound. Repair. Regen*. 2012. № 20 (5). Р. 707-714.

160. Comorbidity of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease / Grzywa-Celińska A. et al. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2013. № 35 (209). Р. 251-253.

161. Gudiño Gomezjurado Á. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular disease: clinical review. *Medwave*. 2016. № 16 (10). Р. e6606.

162. Guidelines in review: 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure / Gupta A. et al. *J. Nucl. Cardiol*. 2014. № 21 (2). Р. 397-399.

163. Biology and plasticity of CD133+ hematopoietic stem cells / Handgretinger R. et al. *Ann N.Y. Acad Sci*. 2003. № 996. Р. 141-151.

164. Hattle L. K., Angelsen B. Doppler ultrasound in cardio­logy: physical principles and clinical application. *Int. J. of Cardiology*. 1984. Vol. 5, Is. 1. P. 125-126.

165. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association / Heidenreich P. A. et al. *Circ. Heart Fail*. 2013. № 6 (3). Р. 606-619.

166. Blood monocyte concentration is critical for enhancement of collateral artery growth / Heil M. et al. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. № 283. Р. H2411-H2419.

167. Heart failure after myocardial infarction: prevalence of preserved left ventricular systolic function in the community / Hellermann J. P. et al. *Am. Heart. J.* 2003. № 145. Р. 742-748.

168. Circulating endotelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk / Hill J. M. et al. *N. Engl. J. Med.* 2003. № 348. Р. 593-600.

169. Hirschi K. K., Ingram D. A., Yoder M. C. Assessing identity, phenotype, and fate of endothelial progenitor cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008. Vol. 28, №. 9. Р. 1584-1595.

170. Hogg K., Swedberg K., McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004. № 43. Р. 317-327.

171. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction / Horstman L. L. et al. *Frontiers in Bioscience*. 2004. № 9. Р. 1118-1135.

172. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improves neovascularization by increasing circulating endothelial progenitor cells / Huang C. Y. et al. *Br. J. Pharmacol.* 2012. № 167 (7). Р. 1506-1519.

173. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis / Huang H. et al. *Eur. J. Heart Fail.* 2014. № 16 (1). Р. 15-24.

174. VALIANT investigators. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction / Hung C. L. еt al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. № 56. Р. 1812-1822.

175. Prognostic role of sub-clinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients / Iacoviello M. еt al. *Curr. Pharm. Des.* 2008. № 14. Р. 2686-2692.

176. Clinical significance of cardiac troponins I and T in acute heart failure / Ilva T. еt al. *Eur. J. Heart Fail*. 2008. № 10 (8). Р. 772-779.

177. Meta-Analysis of the Usefulness of Plasma Galectin-3 to Predict the Risk of Mortality in Patients With Heart Failure and in the General Population / Imran T. F. еt al. *Am. J. Cardiol.* 2017. № 119 (1). Р. 57-64.

178. Novel metabolic risk factors for heart failure / Ingelsson E. еt al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. № 46 (11). Р. 2054-2060.

179. Insulin resistance and risk of congestive heart failure / Ingelsson E. еt al. *JAMA.* 2005. № 294 (3). Р. 334-341.

180. Isner J. M., Asahara T. Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for postnatal neovascularization. *J. Clin. Invest*. 1999. № 103. Р. 1231-1236.

181. Comorbid heart failure and renal impairment—epidemiology and management / Iyngkaran P. еt al. *Cardiorenal Med*. 2012. № 2. Р. 281-297.

182. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction / Januzzi J. L. Jr. еt al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. № 58 (18). Р. 1881-1889.

183. Jarolim P. Overview of cardiac markers in heart disease. *Clin. Lab. Med.* 2014. № 34 (1). Р. 1-14.

184. Disturbed blood flow acutely induces activation and apoptosis of the human vascular endothelium / Jenkins N. T. еt al. *Hypertension*. 2013. № 61 (3). Р. 615-621.

185. Microparticles in atrial fibrillation: a link between cell activation or apoptosis, tissue remodelling and thrombogenicity / Jesel L. еt al. Int. J. Cardiol. 2013. № 168 (2). Р. 660-6569.

186. Endothelial cells release phenotypically and quantitatively distinct microparticles in activation and apoptosis / Jimenez J. J. еt al. *Thromb. Res*. 2003. № 109. Р. 175-80.

187. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study / Jourdain P. еt al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. № 49 (16). Р. 1733-1739.

188. High glucose-induced endothelial progenitor cell dysfunction / Kang H. еt al. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2017. № 14 (5). Р. 381-394.

189. Magnetic bionanoparticle enhances homing of endothelial progenitor cells in mouse hindlimb ischemia / Kang H. J. еt al. *Korean Circ. J.* 2012. № 42 (6). Р. 390-396.

190. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia / Kawamoto A. еt al. *Circulation*. 2001. № 103. Р. 634-637.

191. Tissue-engineered smooth muscle cell and endothelial progenitor cell bi-level cell sheets prevent progression of cardiac dysfunction, microvascular dysfunction, and interstitial fibrosis in a rodent model of type 1 diabetes-induced cardiomyopathy / Kawamura M. еt al. *Cardiovasc. Diabetol*. 2017. № 16 (1). Р. 142.

192. An administrative claims measure suitable for profiling hospital performance on the basis of 30-day all-cause readmission rates among patients with heart failure / Keenan P. S. еt al. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2008. № 1 (1). Р. 29-37.

193. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis / Kelder J. C. еt al. *Heart.* 2011. № 97. Р. 959-963.

194. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure / Kelder J. C. еt al. *J. Card. Fail.* 2011. № 17. Р. 729-734.

195. Uric Acid level in the severity of Congestive Heart Failure (CHF) / Khan A. еt al. *Pak. J. Med. Sci.* 2017. № 33 (2). Р. 330-334.

196. The limited prognostic role of echocardiograms in short-term follow-up after acute decompensated heart failure: An analysis of the Korean Heart Failure (KorHF) Registry / Kim S. H. еt al. *PLoS One.* 2017. № 12 (12). Р. e0188938.

197. The sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor agonist FTY720 supports CXCR4-dependent migration and bone marrow homing of human CD34+ progenitor cells / Kimura T. еt al. *Blood.* 2004. № 26. Р. 26.

198. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons / Kirkpatrick J. N. еt al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. № 50. Р. 381-396.

199. Circulating intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) levels in acute decompensated heart failure. Clin Biochem / Kitai T. еt al. 2017. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.02.014. [Epub ahead of print].

200. Kobayashi K., Imanishi T., Akasaka T. Endothelial progenitor cell differentiation and senescence in an angiotensin II-infusion rat model. *Hypertens. Res.* 2006. № 29 (6). Р. 449-55.

201. Effect of eplerenone on endothelial progenitor cells and oxidative stress in ischemic hindlimb / Kobayashi N. еt al. *Am. J. Hypertens*. 2010. № 23 (9). Р. 1007-1013.

202. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function / Kocher A. A. еt al. *Nat. Med.* 2001. № 7. Р. 430-436.

203. Rapid and efficient homing of human CD34(+)CD38(-/low)CXCR4(+) stem and progenitor cells to the bone marrow and spleen of NOD/SCID and NOD/SCID/B2m(null) mice / Kollet O. еt al. *Blood.* 2001. № 97. Р. 3283-3291.

204. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey / Komajda M. еt al. *Eur. Heart J.* 2005. № 26. Р. 1653-1659.

205. Komamura К. Similarities and Differences between the Pathogenesis and Pathophysiology of Diastolic and Systolic Heart Failure. *Cardiology Research and Practice.* 2013. Article ID 824135, http://dx.doi.org/10.1155/2013/824135.

206. Phenotype of peripheral blood cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor in patients with chronic heart failure / Konenkov V. I. еt al. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012. № 153 (1). Р. 124-128.

207. PARAMOUNT Investigators. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction / Kraigher-Krainer E. еt al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. № 63 (5). Р. 447-456.

208. Establishing reference intervals for galectin-3 concentrations in serum requires careful consideration of its biological determinants / Krintus M. et al. *Clin. Biochem.* 2017. Doi : 10.1016/j.clinbiochem.2017.03.015. [Epub ahead of print].

209. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction / Krishnaswamy P. et al. *Am. J. Med.* 2001. № 111. Р. 274-279.

210. PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Committees and Investigators. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure Patients With and Without Atrial Fibrillation / Kristensen S. L. et al. *Circ. Heart Fail.* 2017. № 10 (10). Doi : 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004409.

211. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality / Kuo C. F. et al. *Rheumatology. (Oxford).* 2013. № 52 (1). Р. 127-134.

212. Role of Uric Acid Metabolism-Related Inflammation in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome Components Such as Atherosclerosis and Nonalcoholic Steatohepatitis / Kushiyama A. et al. *Mediators Inflamm*. 2016. Doi : 10.1155/2016/8603164.

213. Survival in patients with severe ischemic cardiomyopathy undergoing revascularization versus medical therapy: association with end-systolic volume and viability / Kwon D. H. et al. *Circulation.* 2012. № 126 (11 sup. 1). Р. S3-S8.

214. The ISTH SSC Workshop. Standardization of pre-analytical variables in plasma microparticle determination: results of the International Society on Thrombosis and Haemostasis SSC Collaborative workshop / Lacroix R. et al. *J. Thromb. Haemost.* 2013. № 11 (6). Р. 1190-1193.

215. Galectin-3 as a marker for clinical prognosis and cardiac remodeling in acute heart failure / Lala R. I. et al. *Herz.* 2017. Doi : 10.1007/s00059-017-4538-5. [Epub ahead of print].

216. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction / Lam C. S. et al. *Eur. J. Heart Fail.* 2011. № 13. Р. 18-28.

217. Lapidot T. Mechanism of human stem cell migration and repopulation of NOD/SCID and B2mnull NOD/SCID mice. The role of SDF-1/CXCR4 interactions. *Ann. NY Acad Sci.* 2001. № 938. Р. 83-95.

218. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial / Ledwidge M. et al. *JAMA*. 2013. № 310. Р. 66-74.

219. Nitric oxide induces angiogenesis and upregulates alpha(v)beta(3) integrin expression on endothelial cells / Lee P. C. et al. *Microvasc. Res*. 2000. № 60. Р. 269-280.

220. Beneficialeffectofbodyweightcontrolonleftventricular diastolic function in the general population: an analysis of longitudinal data from a health check-up clinic / Lee S. C. et al. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2017. Doi : 10.1093/ehjci/jex219. [Epub ahead of print].

221. Leor J., Marber M. Endothelial progenitors: a new Tower of Babel? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. № 48. Р. 1588-1590.

222. Leto L., Testa M., Feola M. The predictive value of plasma biomarkers in discharged heart failure patients: role of plasma NT-proBNP. *Minerva Cardioangiol.* 2016. № 64 (2). Р. 157-164.

223. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. / Levey A. S. et al*. Ann. Intern. Med*. 2009. Vol. 150 (9). P. 604-612.

224. Endothelium-Selective Activation of AMP-Activated Protein Kinase Prevents Diabetes-Induced Impairment in Vascular Function and Re-Endothelialization via Induction of Heme Oxygenase-1 in Mice / Li F. Y. et al. *Circulation.* 2012.  № 126 (10). Р. 1267-1277.

225. Association of Circulating Endothelial Progenitor Cells (CD14+-EPC) With Renal Function in Patients With Coronary Artery Disease / Li G. Q. et al. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2013. № 19 (6). Р. 632-636.

226. MiR-27b augments bone marrow progenitor cell survival via suppressing the mitochondrial apoptotic pathway in Type 2 diabetes / Li H. et al. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2017. № 313 (4). Р. E391-E401.

227. LIF maintains progenitor phenotype of endothelial progenitor cells via Krüppel-like factor 4 / Li X. et al. *Microvasc. Res*. 2012. № 84 (3). Р. 270-277.

228. Associations between Seattle Heart Failure Model scores and health utilities: findings from HF-ACTION / Li Y. et al. *J. Card. Fail*. 2013. № 19 (5). Р. 311-316.

229. Liew A., Barry F., O'Brien T. Endothelial progenitor cells: diagnostic and therapeutic considerations. *Bioessays.* 2006. № 28 (3). Р. 261-270.

230. Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood / Lin Y. et al. *J. Clin. Invest*. 2000. № 105. Р. 71-77.

231. Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline / Lindenfeld J. et al. *J. Card. Fail*. 2010. № 16. Р. 475-539.

232. MG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow–derived endothelial progenitor cells / Llevadot J. et al. *J. Clin. Invest*. 2001. № 108. Р. 399-405.

233. Indications and Clinical Implications of the Use of the Cardiac Markers BNP and NT-proBNP / Luchner A. et al. *Dtsch Med Wochenschr*. 2017. № 142 (5). Р. 346-355.

234. Development of a Novel Heart Failure Risk Tool: The Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator (BCN Bio-HF Calculator) / Lupón J. et al. *PLoS ONE.* 2014. № 9 (1). Р. e85466.

235. Quantitative assessment of left ventricular function by 3-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with chronic heart failure: a meta-analysis / Ma C. et al. *J. Ultrasound. Med*. 2014. № 33 (2). Р. 287-295.

236. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice research database / Macdonald M. R. et al. *Diabetes Care.* 2010. № 33. Р. 1213-1218.

237. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) / Maggioni A. P. et al. *Eur. J. Heart Fail*. 2013. Vol. 15. P. 808-817.

238. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial / Maisel A. et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010. № 55. Р. 2062-2076.

239. Maisel A. S. , Di Somma S. Do we need another heart failure biomarker: focus on soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2). *Eur Heart J.* 2016. Doi : 10.1093/eurheartj/ehw462. [Epub ahead of print].

240. Masson S., Latini R., Anand I. S. An update on cardiac troponins as circulating biomarkers in heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep*. 2010. № 7 (1). Р. 15-21.

241. Activation of Toll-like receptor 3 (TLR3) amplifies mesenchymal stem cell trophic factors and enhances therapeutic potency / Mastri M. et al. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2012. № 303 (10). Р. C1021-1033.

242. Blockade of angiotensin II type 2 receptor by PD123319 inhibits osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells via inhibition of extracellular signal-regulated kinase signaling / Matsushita K. et al. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2015. № 9 (7). Р. 517-525.

243. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / Matthews D. R. et al. *Diabetologia*. 1985. № 28. Р. 412-419.

244. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) / McMurray J. et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006. № 47 (4). Р. 726-733.

245. McMurray J. J. Clinical practice. Systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2010. № 362. Р. 228-238.

246. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / McMurray J. J. V. et al. *Eur. Heart J.* 2012. № 33. Р. 1787-1847.

247. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial / McMurray J. J. V. et al. *JACC Heart Fail.* 2017. Doi : 10.1016/j.jchf.2017.08.004.

248. Meijers W. C., van der Velde A. R., de Boer R. A. The ARCHITECT galectin-3 assay: comparison with other automated and manual assays for the measurement of circulating galectin-3 levels in heart failure. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2014. № 14 (3). Р. 257-266.

249. Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls / Meijers W. C. et al. *Eur. J. Heart Fail*. 2017. № 19 (3). Р. 357-365.

250. MicroRNA 107 Partly Inhibits Endothelial Progenitor Cells Differentiation via HIF-1β / Meng S. et al. *PLoS One*. 2012. № 7 (7). Р. e40323.

251. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2012. № 33. Р. 1750-1757.

252. The GALA study: relationship between galectin-3 serum levels and short- and long-term outcomes of patients with acute heart failure. Biomarkers / Miró Ò. et al. 2017. № 2. Р. 1-9.

253. Number of endothelial progenitor cells in peripheral artery disease as a marker of severity and association with pentraxin-3, malondialdehyde-modified low-density lipoprotein and membrane type-1 matrix metalloproteinase / Morishita T. et al. *J. Atheroscler. Thromb*. 2012. № 19 (2). Р. 149-158.

254. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction / Morris D. A. et al. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2017. Doi : 10.1016/j.jcmg.2017.07.029. [Epub ahead of print].

255. Mosterd A., Hoes A. W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007. № 93. Р. 1137-1146.

256. Incremental prognostic value of assessing left ventricular myocardial mechanics in patients with chronic systolic heart failure / Motoki H. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. № 60. Р. 2074-2081.

257. The Effects of Age, Disease State and Granulocyte-Colony Stimulating Factor on Progenitor Cell Count and Function in Patients Undergoing Cell Therapy for Cardiac Disease / Mozid A. et al. *Stem. Cells Dev*. 2013. № 22 (2). Р. 216-223.

258. Mueller C. Risk stratification in acute decompensated heart failure: the role of cardiac troponin. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med*. 2008. № 5 (11). Р. 680-681.

259. Muller W. A. Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Lab. Invest*. 2002. № 82. Р. 521-533.

260. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization / Murohara T. et al. *J. Clin. Invest*. 2000. № 105. Р. 1527-1536.

261. Nagarajan V., Hernandez A. V., Tang W. H. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review. Heart. 2012. № 98 (24). Р. 1778-86.

262. Improvement in Exercise Capacity by Exercise Training Associated With Favorable Clinical Outcomes in Advanced Heart Failure With High B-Type Natriuretic Peptide Level / Nakanishi M. et al. *Circ. J.* 2017. Doi : 10.1253/circj.CJ-16-1268. [Epub ahead of print].

263. Effect of liraglutide on myocardial glucose uptake and blood flow in stable chronic heart failure patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled LIVE sub-study / Nielsen R. et al. *J. Nucl. Cardiol*. 2017. Doi : 10.1007/s12350-017-1000-2. [Epub ahead of print].

264. Deletion of Fn14 receptor protects from right heart fibrosis and dysfunction / Novoyatleva T. et al. *Basic Res. Cardiol.* 2013. № 108 (2). Р. 325.

265. CORONA Study Group. Limited Added Value of Circulating Inflammatory Biomarkers in Chronic Heart Failure / Nymo S. H. et al. *JACC Heart Fail.* 2017. № 5 (4). Р. 256-264.

266. Obaid F. A., Maskon O., Abdolwahid F. Systolic Function and Intraventricular Mechanical Dyssynchrony Assessed by Advanced Speckle Tracking Imaging with N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide for Outcome Prediction in Chronic Heart Failure Patients. *Sultan. Qaboos. Univ. Med. J.* 2013. № 13 (4). Р. 551-559.

267. Fluid shear stress induces differentiation of circulating phenotype endothelial progenitor cells / Obi S. et al. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol*. 2012. № 303 (6). Р. C595-606.

268. Pre-discharge, but not admission levels of NT-pro-BNP predict adverse prognosis following acute left ventricular function / O'Brien R. J. et al. *Eur. J. Heart Fail.* 2003. № 5. Р. 499-506.

269. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality / Ochs N. et al. *Ann. Intern. Med*. 2008. № 148. Р. 832-845.

270. Angiogenesis and cardiac hypertrophy: maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure / Oka T. et al. *Circ. Res.* 2014. № 114 (3). Р. 565-71.

271. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests / Oudejans I. et al. *Eur. J. Heart Fail*. 2011. № 13. Р. 518-527.

272. Ouzounian M., Lee D. S., Liu P. P. Diastolic heart failure: mechanisms and controversies. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2008. № 5. Р. 375-386.

273. Endothelial progenitor cells, atheroma burden and clinical outcome in patients with coronary artery disease / Padfield G. J. et al. *Heart.* 2013. № 99 (11). Р. 791-798.

274. Bone marrow mononuclear cells induce beneficial remodeling and reduce diastolic dysfunction in the left ventricle of hypertensive SS/MCWi rats / Parker S. J. et al. *Physiol Genomics*. 2012. № 44 (19). Р. 925-933.

275. Paulus W. J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. № 62 (4). Р. 263-271.

276. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / Paulus W. J. et al. *Eur. Heart J.* 2007. № 28. Р. 2539-2550.

277. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34+ cells identiﬁes a population of functional endothelial precursors / Peichev M. et al. *Blood.* 2000. № 95. Р. 952-958.

278. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function / Pellerin D. et al. *Heart.* 2003. № 89 (90003). Р. iii9-17.

279. Microparticle-associated endothelial protein C receptor and the induction of cytoprotective and anti-inflammatory effects / Perez-Casal M. et al. *Haematologica.* 2009. № 94. Р. 387-94.

280. Comparative proteomic analysis of PAI-1 and TNF-alpha-derived endothelial microparticles / Peterson D. B. et al. *Proteomics.* 2008. № 8 (12). Р. 2430-2446.

281. T-cadherin is present on endothelial microparticles and is elevated in plasma in early atherosclerosis / Philippova M. et al. *Eur. Heart J.* 2011. № 32 (6). Р. 760-771.

282. VEGFR-1-selective VEGF homologue PlGF is arteriogenic: evidence for a monocyte-mediated mechanism / Pipp F. et al. *Circ. Res*. 2003. № 92. Р. 378-385.

283. 2016 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 / Ponikowski P. et al. *Eur. Heart J.* 2016. № 37. № 2129-2200.

284. Pontremoli R. The role of urate-lowering treatment on cardiovascular and renal disease: evidence from CARES, FAST, ALL-HEART, and FEATHER studies. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017. № 33 (sup. 3). Р. 27-32.

285. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography / Popescu B. A. et al. *Eur. J. Echocardiogr*. 2009. № 10. Р. 893-905.

286. Pouleur A. C. Which biomarkers do clinicians need for diagnosis and management of heart failure with reduced ejection fraction? *Clin. Chim. Acta*. 2015. № 443. Р. 9-16.

287. Biomarker Guided Therapy for Heart Failure: Focus on Natriuretic Peptides / Pruett A. E. et al. *Curr. Cardiol. Rev*. 2013. [Epub ahead of print].

288. Evolution of biomarker guided therapy for heart failure: current concepts and trial evidence / Pruett A. E. et al. *Curr. Cardiol. Rev*. 2015. № 11 (1). Р. 80-89.

289. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular progenitor cell function / Qian C. et al. *Clin. Sci*. 2009. № 116. Р. 301-314.

290. Heart-type Fatty Acid Binding Protein in the Assessment of Acute Pulmonary Embolism / Qian H. Y. et al. *Am. J. Med. Sci*. 2016. № 352 (6). Р. 557-562.

291. High performance of a risk calculator that includes renal function in predicting mortality of hypertensive patients in clinical application / Ravera M. et al. *J. Hypertens*. 2014. № 32 (6). Р. 1245-1254.

292. Effect of bone marrow-derived extracellular matrix on cardiac function after ischemic injury. *Biomaterials.* 2012. № 33 (31). Doi :  [10.1016/j.biomaterials.2012.07.010](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.biomaterials.2012.07.010)

293. Peripheral blood «endothelial progenitor cells» are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors / Rehman J. et al. *Circulation*. 2003. № 107. Р. 1164-1169.

294. Ripley T. L. Valsartan in chronic heart failure. *Ann. Pharmacother*. 2005. № 39 (3). Р. 460-9.

295. Dysthyroidism and Chronic Heart Failure: Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Approaches / Rizzo C. et al. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. Doi : 10.1007/5584\_2017\_132. [Epub ahead of print].

296. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study / Rodondi N. et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008. № 52. Р. 1152-1159.

297. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality / Rodondi N. et al. *JAMA*. 2010. № 304. Р. 1365-1374.

298. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death / Rodondi N. et al. *Arch. Intern. Med.* 2005. № 165. Р. 2460-2466.

299. Arterial age as a substitute for chronological age in the AGLA risk function could improve coronary risk prediction / Romanens M. et al. *Swiss. Med. Wkly*. 2014. № 144. Р. w13967.

300. Rubattu S., Triposkiadis F. Resetting the neurohormonal balance in heart failure (HF): the relevance of the natriuretic peptide (NP) system to the clinical management of patients with HF. *Heart Fail. Rev*. 2017. № 22 (3). Р. 279-288.

301. Growth differentiation factor 15, ST-2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction / Santhanakrishnan R. et al. *Eur. J. Heart Failure*. 2012. № 14. Р. 1338-1347.

302. Santulli G. Epidemiology of cardiovascular disease in the 21st century: updated numbers and updated facts. *JCvD.* 2013. № 1 (1). № 1-2.

303. Blood-derived angioblasts accelerate blood-flow restoration in diabetic mice / Schatteman G. C. et al. *J. Clin. Invest*. 2000. № 106. Р. 571-578.

304. Therapeutic Targets in Heart Failure: Refocusing on the Myocardial Interstitium / Schelbert E. B. et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014. № 63 (21). Р. 2188-2198.

305. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms / Schiller N. B. et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 1989. № 2. Р. 358-367.

306. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair / Schmidt-Lucke C. et al. *Circulation*. 2005. Vol. 111, № 22. Р. 2981-2987.

307. Endothelial cell oxidative stress in diabetes: a key driver of cardiovascular complications? / Show A. et al. *Biochem. Soc. Trans*. 2014. № 42 (4). Р. 928-933.

308. Scott L. M., Priestley G. V., Papayannopoulou T. Deletion of alpha4-integrins from adult hematopoietic cells reveals roles in homeostasis, regeneration, and homing. *Mol. Cell. Biol*. 2003. № 23. Р. 9349-9360.

309. The ADHF/NT-proBNP risk score to predict 1-year mortality in hospitalized patients with advanced decompensated heart failure / Scrutinio D. et al. *J. Heart Lung. Transplant*. 2014. № 33 (4). Р. 404-411.

310. SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease / Serruys P. W. et al. *N. Engl. J. Med.* 2009. № 360. Р. 961-972.

311. Sestito A. Hypertension therapy and cardiovascular protection. Effects of angiotensin II receptor block with Valsartan. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2011. № 15. Р. 1247-1255.

312. Use of cytosolic and myofibril markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure / Setsuta K. et al. *Am. J. Med.* 2002. № 113. Р. 717-722.

313. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure / Setsuta K. et al. *Am. J. Cardiol*. 1999. № 84. Р. 608-611.

314. Shah R. V., Januzzi J. L. Jr. Soluble ST2 and galectin-3 in heart failure. *Clin. Lab. Med*. 2014. № 34 (1). Р. 87-97.

315. Sharaf El Din U. A. A., Salem M. M., Abdulazim D. O. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J. Adv. Res*. 2017. № 8 (5). Р. 537-548.

316. Endothelial cell oxidative stress in diabetes: a key driver of cardiovascular complications? / Shaw A. et al. *Biochem. Soc. Trans.* 2014. № 42 (4). Р. 928-933.

317. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells / Shi Q. et al. *Blood*. 1998. № 92. Р. 362-367.

318. p53-Induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure / Shimizu I. et al. *Cell. Metab*. 2012. № 15 (1). Р. 51-64.

319. Adipose tissue inflammation in diabetes and heart failure / Shimizu I. et al. *Microbes. Infect*. 2013. № 15 (1). Р. 11-7.

320. Antagonism of the renin-angiotensin system can counteract cardiac angiogenic vascular endothelial growth factor gene therapy and myocardial angiogenesis in the normal heart / Siddiqui A. J. et al. *Am. J. Hypertens*. 2005. № 18. Р. 1347-1352.

321. Clinical features, management and mortality in diabetic and non-diabetic patients with heart failure - observations from the COMMIT-HF registry / Siedlecki Ł. et al. *Kardiochir. Torakochirurgia Pol*. 2017. № 14 (3). Р. 170-174.

322. Circulating apoptotic endothelial cells and apoptotic endothelial microparticles independently predict the presence of cardiac allograft vasculopathy / Singh N. et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012. № 60 (4). Р. 324-331.

323. Smiseth O. A. Evaluation of left ventricular diastolic function: state of the art after 35 years with Doppler assessment. *J Echocardiogr*. 2017. Doi : 10.1007/s12574-017-0364-2. [Epub ahead of print].

324. Redistribution of heart failure as the cause of death: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / Snyder M. L. et al. *Popul. Health Metr*. 2014. № 12 (1). Р. 10.

325. Influence of cytokine status on insulin resistance and circulating endothelial progenitor cells in type 2 diabetes mellitus / Sosale B. et al. *Сytokine*. 2017. № 99. Р. 179-185.

326. Association of Cardiac Galectin-3 Expression, Myocarditis, and Fibrosis in Chronic Chagas Disease Cardiomyopathy / Souza B. S. F. et al. *Am. J. Pathol*. 2017. № 187 (5). Р. 1134-1146.

327. The Expression of HMGB1 on Microparticles from Jurkat and HL-60 Cells Undergoing Apoptosis in vitro / Spencer D. M. et al. *Scand. J. Immunol*. 2014. № 80 (2). Р. 101-110.

328. Prognostic significance of a multimarker strategy of biomarkers in acute heart failure / Srinivas P. et al. *J. Clin. Diagn. Res*. 2014. № 8 (9). Р. MC01-6.

329. Srivatsan V., George M., Shanmugam E. Utility of galectin-3 as a prognostic biomarker in heart failure: where do we stand? *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2015. № 22 (9). Р. 1096-110.

330. Interactions of monocyte subpopulations generated from cord blood CD34+ haematopoietic progenitors with tumour cells: assessment of antitumour potential / Stec M. et al. *Exp. Hematol*. 2012. № 40 (11). Р. 914-921.

331. More ‘malignant’ than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure / Stewart S. et al. *Eur. J. Heart Fail.* 2001. № 3. Р. 315-322.

332. Global left ventricular longitudinal systolic strain as a major predictor of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation / Su H. M. et al. *Heart*. 2013. № 99 (21). Р. 1588-96.

333. Management of ACCF/AHA Stage A and B patients / Subzposh F. et al. *Cardiol. Clin*. 2014. № 32 (1). Р. 63-71.

334. Relationship between Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies / Sun J. et al. *Int. J. Endocrinol.* 2017. Doi : 10.1155/2017/8130796.

335. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry. International Society of Hematotherapy and Graft Engineering / Sutherland D. R. et al. *J. Hematother*. 1996. № 5. Р. 213-226.

336. Endothelial progenitor cells: new hope for a broken heart / Szmitko P. E. et al. *Circulation.* 2003. № 107. Р. 3093-3100.

337. In vivo differentiation of stem cells in the aorta-gonad-mesonephros region of mouse embryo and adult bone marrow / Tamura H. et al. *Exp. Hematol.* 2002. № 30 (8). Р. 957-966.

338. Targeting myocardial remodelling to develop novel therapies for heart failure: A position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology / Tarone G. et al. *Eur. J. Heart Fail*. 2014. № 16 (5). Р. 494-508.

339. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures / Tepper O. M. et al. *Circulation*. 2002. № 106. Р. 2781-2786.

340. Predicting Risk in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study Heart Failure Community Surveillance / Thorvaldsen T. et al. *Circ. Heart Fail*. 2017. № 10 (12). Р. e003992.

341. Suppression of endothelial progenitor cells in human coronary artery disease by the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine / Thum T. et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005. № 46. Р. 1693-1701.

342. Toda N., Okamura T. Obesity impairs vasodilatation and blood flow increase mediated by endothelial nitric oxide: an overview. *J. Clin. Pharmacol*. 2013. № 53 (12). Р. 1228-39.

343. Fibrosis in heart failure subtypes / Toprak G. et al. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. № 17 (17). Р. 2302-2309.

344. Trachtenberg B. H., Hare J. M. Biomarkers of oxidative stress in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2009. № 5 (4). Р. 561-577.

345. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction / Tromp J. et al. *J. Am. Heart Assoc*. 2017. № 6 (4). Doi : 10.1161/JAHA.116.003989.

346. The burden of major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease / Tsai I. T. et al. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2017. № 17 (1). Р. 1.

347. Obesity suppresses circulating level and function of endothelial progenitor cells and heart function / Tsai T. H. et al. *J. Transl. Med*. 2012. № 10 (1). Р. 137.

348. Tsutsui H., Kinugawa S., Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2011. № 301 (6). Р. H2181-H21890.

349. New approaches to fluorescence compensation and visualization of FACS data / Tung J. W. et al. Clin. Immunol. 2004. № 110 (3). Р. 277-283.

350. Decreased myocardial free fatty acid uptake in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: evidence of relationship with insulin resistance and left ventricular dysfunction / Tuunanen H. et al. *J. Card. Fail*. 2006. № 12 (8). Р. 644-652.

351. Fibroblast Growth Factor-23, Cardiovascular Prognosis, and Benefit of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Stable Ischemic Heart Disease / Udell J. A. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. № 63 (22). Р. 2421-2428.

352. Urbich C., Dimmeler S. Endothelial Progenitor Cells: Characterization and Role in Vascular Biology. *Circ. Res*. 2004. № 95. Р. 343-353.

353. Impact of renal dysfunction on the Seattle Heart Failure Model / Vakil K. P. et al. *J. Heart Lung Transplant*. 2014. № 33 (2). Р. 163-169.

354. BNP-guided therapy optimizes the timing of discharge and the medium term risk stratification in patients admitted for congestive heart failure / Valle R. et al. *Monaldi Arch. Chest. Dis*. 2007. № 68 (3). Р. 154-164.

355. Early detection of left ventricular diastolic dysfunction using conventional and speckle tracking echocardiography in a large animal model of metabolic dysfunction / Van den Dorpel M. M. P. et al. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2017. Doi : 10.1007/s10554-017-1287-8. [Epub ahead of print].

356. van Kimmenade R. R. J., Januzzi J. L. Jr. Emerging biomarkers in heart failure. *Clinical. Chemistry*. 2012. № 58 (1). Р. 127-138.

357. Van Linthout S., Miteva K., Tschöpe C. Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells. *Cardiovasc Res*. 2014. № 102 (2). Р. 258-269.

358. Effects of local MCP-1 protein therapy on the development of the collateral circulation and atherosclerosis in Watanabe hyperlipidemic rabbits / van Royen N. et al. *Cardiovasc. Res*. 2003. № 57. Р. 178-185.

359. B-type natriuretic рeptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction / Van Veldhuisen D. J. et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013. № 61 (14). Р. 1498-1506.

360. Insulin Resistance and Incident Heart Failure: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities) / Vardeny O. et al. *JACC Heart Fail*. 2013. № 1 (6). Р. 531-536.

361. Vargas-Uricoechea H., Bonelo-Perdomo A. Thyroid Dysfunction and Heart Failure: Mechanisms and Associations. *Curr. Heart Fail. Rep*. 2017. № 14 (1). Р. 48-58.

362. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease / Vasa M. et al. *Circ. Res*. 2011. № 89 (1). Р. E1-7.

363. STICH Investigators. Coronaryarterybypass surgery in patients with left ventricular dysfunction / Velazquez E. J. et al. *N. Engl. J. Med.* 2011. № 364. Р. 1607-1616.

364. STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy / Velazquez E. J. et al. *N. Engl. J. Med*. 2016. № 374. Р. 1511-1520.

365. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease / Verma S. et al. *Circulation*. 2004. № 109. Р. 2058-2067.

366. Wallentin F., Wettermark B., Kahan T. Drug treatment of hypertension in Sweden in relation to sex, age, and comorbidity. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2017. Doi : 10.1111/jch.13149. [Epub ahead of print].

367. Effects of endothelial progenitor cell-derived microvesicles on hypoxia/reoxygenation-induced endothelial dysfunction and apoptosis / Wang J. et al. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2013. 572729.

368. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals / Wang T. J. et al. *Circulation.* 2007. № 115 (11). Р. 1345-53.

# 369. Valsartan reduces AT1-AA-induced apoptosis through suppression oxidative stress mediated ER stress in endothelial progenitor cells / Wang Z. C. et al. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. № 21 (5). Р. 1159-1168.

370. N-terminal pro brain natriuretic peptide but not copeptin improves prediction of heart failure over other routine clinical risk parameters in older men with and without cardiovascular disease: population-based study / Wannamethee S. G. et al. *Eur. J. Heart Fail*. 2014. № 16 (1). Р. 25-32.

371. Serum uric acid as a potential marker for heart failure risk in men on antihypertensive treatment: The British Regional Heart Study / Wannamethee S. G. et al. *Int. J. Cardiol*. 2018. № 252. Р. 187-192.

372. Bone marrow-derived progenitor cells modulate vascular reendothelialization and neointimal formation: effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition / Werner N. et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. № 22. Р. 1567-1572.

373. Werner N., Nickenig G. Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells: limitations for therapy? *Arterioscler.* *Thromb. Vasc. Biol.* 2006. № 26. Р. 257-266.

374. Wettersten N., Maisel A. S. Biomarkers for Heart Failure: An Update for Practitioners of Internal Medicine. *Am. J. Med.* 2016. № 129 (6). Р. 560-7.

375. Amplification of tumor hypoxic responses by macrophage migration inhibitory factor-dependent hypoxia-inducible factor stabilization / Winner M. et al. *Cancer. Res*. 2007. № 67 (1). Р. 186-193.

376. Serum Galectin-3 and ST2 as predictors of unfavorable outcome in stable dilated cardiomyopathy patients / Wojciechowska C. et al. *Hellenic. J. Cardiol*. 2017. Doi: 10.1016/j.hjc.2017.03.006. [Epub ahead of print].

377. Contribution of cardiac and extra-cardiac disease burden to risk of cardiovascular outcomes varies by ejection fraction in heart failure / Wolsk E. et al. *Eur. J. Heart Fail*. 2017. Doi :10.1002/ejhf.1073. [Epub ahead of print].

378. Wong P. C., Guo J., Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides. Absence of clear clinical recommendations of biomarker-based HF therapy is the main cause of uncertainty regarding practical use of this approach. *Adv. Physiol. Educ*. 2017. № 41 (2). Р. 179-185.

379. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission / Wong T. C. et al. *Eur. Heart J*. 2014. № 35 (10). Р. 657-664.

380. Hematopoietic stem cells are uniquely selective in their migratory response to chemokines / Wright D. E. et al. *J. Exp. Med.* 2002. № 195. Р. 1145-1154.

381. Valsartan attenuates oxidative stress and NF-kappaB cativation and reduces myocardial apoptosis after ischemia and reperfusion / Wu B. et al. [*Eur. J. Pharmacol.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23499691) 2013. № 705 (1-3). Р. 140-7.

382. Endothelial progenitor cells, cardiovascular risk factors, cytokine levels and atherosclerosis: Results from a large population-based study / Xiao Q. et al. *PLoS ONE.* 2007. № 2. Р. e975-e980.

383. Isolation and Culture Expansion of Tumor-specific Endothelial Cells / Xiao L. et al. *J. Vis. Exp.* 2015 № 105. Р. e53072.

384. Effect of the angiotensin II receptor blocker valsartan on cardiac hypertrophy and myocardial histone deacetylase expression in rats with aortic constriction / Xu W. P. et al. *Exp. Ther. Med.* 2015. № 9. Р. 2225-2228.

385. Preconditioning via angiotensin type 2 receptor activation improves therapeutic efficacy of bone marrow mononuclear cells for cardiac repair / Xu Y. et al. *PLoS One*. 2013. № 8 (12). Р. e82997.

386. Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization / Yamaguchi J. et al. Circulation. 2003. № 107. Р. 1322-1328.

387. Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization / Yamaguchi J. et al. *Circulation*. 2003. № 107. Р. 1322-1328.

388. Yamaguchi Y., Feghali-Bostwick C. A. The role of endostatin in fibroproliferative disorders.-as a candidate for anti-fibrosis therapy. *Nihon. Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2013. № 36 (6). Р. 452-458.

389. Heart failure with preserved ejection fraction: what is known and unknown / Yamamoto K. et al. *Circulation. J.* 2009. № 73 (3). Р. 404-410.

390. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / Yancy C. W. et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013. № 62 (16). Р. e147-239.

391. ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / Yancy C. W. et al. *J. Card. Fail*. 2017. Doi : 10.1016/j.cardfail.2017.04.014. [Epub ahead of print].

392. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure / Yin Q. S. et al. *J. Geriatr. Cardiol*. 2014. № 11 (1). Р. 79-82.

393. Angiotensin II promotes NO production, inhibits apoptosis and enhances adhesion potential of bone marrow-derived endothelial progenitor cells / Yin T. et al. *Cell. Res.* 2008. № 18 (7). Р. 792-799.

394. Yoder M. C. Human endothelial progenitor cells. Cold Spring Harb. *Perspect. Med.* 2012. № 2 (7). Р. a006692.

395. Yong P. J., Koh C. H., Shim W. Endothelial microparticles: missing link in endothelial dysfunction? Eur. J. Preventive Cardiology. 2013. № 20 (3). Р. 496-512.

396. Valsartan inhibits angiotensin II-notch signaling of mesangial cells induced by high glucose / Yuan Q. et al. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2016. № 32. Р. 5-9

397. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries / Yusuf S. et al. *N. Engl. J. Med.* 2014. № 371 (9). Р. 818-827.

398. Vascular wall resident progenitor cells: a source for postnatal vasculogenesis / Zengin E. et al. *Development.* 2006. № 133. Р. 1543-1551.

399. Strain improves risk prediction beyond ejection fraction in chronic systolic heart failure / Zhang K. W. et al. *J. Am. Heart Assoc.* 2014. № 3 (1). Р. e000550.

400. Zhang Z., Li L.Y. TNFSF15 Modulates Neovascularization and Inflammation. *Cancer Microenviron*. 2012. № 5 (3). Р. 237-47.

401. Zhao Y., Glesne D., Huberman E. A human peripheral blood monocyte-derived subset acts as pluripotent stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. № 100. Р. 2426-2431.

402. New insights into SERCA2a gene therapy in heart failure: pay attention to the negative effects of B-type natriuretic peptides / Zhai Y. et al. *J. Med. Genet.* 2018. № 55 (5). Р. 287-296.

403. Identification of Flk-1-target genes in vasculogenesis: Pim-1 is required for endothelial and mural cell differentiation in vitro / Zippo A. et al. *Blood.* 2004. № 103 (12). Р. 4536-4544.

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Березін О. Є., Кремзер О. О. Вивчення змін концентрацій N-термінального промозкового натрійуретичного пептиду у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *Вісник морської медицини.* 2012. № 3 (57). С. 44-54. *(Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку).*
2. Березин А. Е., Кремзер А. А. Прогностическая ценность остеопротегерина как маркера атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных сахарным диабетом 2‑го типа. *Кровообіг та гемостаз.* 2012. № 3 (37). C. 28-35. *(Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку).*
3. Березин А. Е., Кремзер А. А. Предсказующая ценность мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного протеина как индикаторов тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с манифестной сердечной недостаточностью ишемического генеза в зависимости от наличия сахарного диабета 2 тип. *Архив клин. и експеримент. медицины.* 2013. Т. 22, № 2. С. 147-154. *(Здобувачем особисто проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку).*
4. Березин А. Е., Кремзер А. А. Циркулирующие энотелиальные прогениторные клетки как маркер миокардиальной дисфункции ишемического ґенеза. *Серце і судини*. 2013. № 4. C. 37-46. *(Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку).*
5. Прогностическое значение соотношения количества циркулирующих эндотелиальных апоптотических микрочастиц и прогениторных проангиогенных мононуклеаров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Березин А. Е., Кремзер А. А., Самура Т. А., Мартовицкая Ю. В. *Серце і судини*. 2014. № 2. С. 34-42. *(Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку).*
6. Kremzer A. A. Predictive value of circulating apoptotic microparticles in patients with ischemic symptomatic moderate-to-severe chronic heart failure. *Укр. мед. часопис.* 2014. № 2 (100). C. 170-174.
7. Кремзер А. А. Взаимосвязь концентрации галектина-3 и содержания циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического ґенеза. *Патологія.* 2014. № 2 (31). С. 60-65.
8. Kremzer A. A. Circulating osteonectin as a prognostic biological marker in patients with ischemic chronic heart failure. *Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики.* 2014. № 2 (15). С. 60-63.
9. Кремзер А. А. Взаимосвязь между циркулирующим уровнем остеопротегерина и инсулинорезистетностью у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического ґенеза. *Актуальные проблемы транспорт. медицины.* 2014. Т. 1 (38-1), № 4. С. 52-61.
10. Kremzer O. O. The effect of angiotensin II receptor blocker valsartan on the level of circulating endothelial progenitor cells in diabetic patients with chronic heart failure. *Клінічна фармація.* 2014. Т. 18, № 3. С. 4-10.
11. Березин А. Е., Кремзер А. А., Самура Т. А. Взаимосвязь инсулинорезистентности с состоянием глобальной контрактильности и релаксационной способности левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического ґенеза / Березин А. Е., Кремзер А. А., Самура Т. А., Малиновский Я. В., Олешко С. В. *Серце і судини.* 2014. № 4. C. 52-61. (*Здобувачем особисто проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку*).
12. Березин А. Е., Кремзер А. А. Соотношение количества циркулирующих эндотелиальных апоптических микрочастиц и прогениторных проангиогенных мононуклеаров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от величины индекса массы тела. *Архив клин. и експеримент. медицины.* 2014. Т. 23, № 2. С. 153-158. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено до друку статтю*).
13. Березин А. Е., Кремзер А. А. Биологические маркеры в оценке риска наступления неблагоприятных клинических исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического ґенеза. *Укр. кардіолог. журн.* 2014. № 5. С. 88-96. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку*).
14. Березин А. Е., Кремзер А. А., Самура Т. А. Прогностическое значение различных фенотипов циркулирующих эндотелиальных микрочастиц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: результаты проспективного исследования. *Серце і судини.* 2015. № 1 (49). С. 10-15. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку*).
15. Березин А. Е., Кремзер А. А. Влияние субклинического гипотиреоза на паттерн циркулирующих эндотелиальных микрочастиц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Серце і судини.* 2015. № 4 (52). С. 23-30. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку*).
16. Кремзер А. А. Циркулирующие биомаркеры в прогнозировании неблагоприятного исхода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.*  2017. Т. 10, № 1 (23). С. 60-65.
17. Кремзер О. О. Асоціація між концентрацією сечової кислоти та вмістом циркулюючих прогеніторних клітин у хворих із хронічною серцевою недостатністю. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. Т. 10, № 2 (24). С. 173-180.
18. Kremzer A. A. Circulating endothelial progenitor cells as a marker of left ventricular pump function in ischemic chronic heart failure. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. Т. 10, № 3 (25). С. 302-305.
19. Березин А. Е., Кремзер А. А. Эндотелиальные прогениторные клетки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: взаимосвязь с уровнем мочевой кислоты. *Мед. наука України*. 2016. Т. 12 (3-4). С. 62-70. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтюдо друку*).
20. Кремзер А. А. Использование новой шкалы риска, основанной на измерении уровня циркулирующих биомаркеров, в прогнозировании наступления неблагоприятного исхода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017. № 1. C. 46-56.
21. Berezin A., Kremzer A. Analysis of Various Subsets of Circulating Mononuclear Cells in Asymptomatic Coronary Artery Disease. *J. of Clin. Med*. 2013. Vol. 2 (3). P. 32-44. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку*).
22. Kremzer A. A. Circulating apoptotic microparticles to mononuclear cells ratio as biomarker in chronic heart failure. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2014. Vol. 1, № 1-2. P. 11-24.
23. Serum Uric Acid Predicts Declining of Circulating Proangiogenic Mononuclear Progenitor Cells in Chronic Heart Failure Patients / Berezin A. E., Kremzer A. A., Samura T. A., Berezina T. A., Martovitskaya Y. V. *J. Cardiovasc. Thorac. Res*. 2014. № 6 (3). Р. 153-62. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку*).
24. Berezin A., Kremzer A. The relationship between serum uric acid level and concentration of proangiogenic mononuclear progenitor cells in patients with chronic heart failure. *J. of Clin. and Exp. Invest*. 2014. № 5 (4). Р. 443-446. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку*).
25. Association between Circulating Galectin-3 and Proangiogenic Mononuclear Progenitor Cells in Chronic Heart Failure Patients / Berezin A. E., Kremzer A. A., Samura T. A., Martovitskaya Y. V. *J. of Cardiovasc. Disease*. 2014. Vol. 2 (6). P. 255-263. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури, написано та оформлено статтю до друку*).
26. Berezin A. E., Kremzer A. A. Circulating endothelial progenitor cells as markers for severity of ischemic chronic heart failure. *J. Card. Fail.* 2014. Vol. 20 (6). P. 438-447. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написано та оформлено статтю до друку*).
27. The utility of biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure / Berezin A., Kremzer A., Martovitskaya Y. V., Berezinа Т., Samura T. *Clinical Hypertension.* 2016. 22:3. (*Здобувачу належить ідея статті, особисто проведено пошук та аналіз літератури написано та оформлено статтю до друку*).
28. Пат. на винахід 109221, Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01), A61B 5/15 (2006.01). Спосіб прогнозування небажаних клінічних подій протягом трьох років у хворих на ішемічну хронічну серцеву недостатність / Березін О. Є., Самура Т. О., Кремзер О. О. № а 2014 04811; заявл. 05.05.14 ; опубл. 27.07.15, Бюл. № 14. (*Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлено заявку*).
29. Пат. на корисну модель 95227, Україна, МПК G01N 33/49 (2006.01). Спосіб прогнозування виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих із асимптомним атеросклерозом / Березін О. Є., Кремзер О. О. № u 2014 07899; заявл. 14.07.14 ; опубл. 10.12.14, Бюл. № 23. (*Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлено заявку*).
30. Berezin A. E., Kremzer A. A. Interrelationship between multiples cardiovascular risk factors and circulating endothelial progenitor cells in asymptomatic coronary artery disease patients. *Hospitalis Fachzeitschrift fur praxis und spital* : 20th International Postgraduate Course on Cardiovascular Disease, 10-15 Febr. 2013. Davos, Switzerland, 2013. P. 7S-8S. (*Здобувачем особисто проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів*).
31. Alexander Berezin, Alexander Kremzer. A potential predict value of circulating osteoprotegerin in diabetic patients with asymptomatic coronary artery disease. *Endocrine abstracts* : 15th European Congress of Endocrinology, 27 April – 1 May 2013. Copehagen, Denmark, 2013. Vol. 32. P. 188. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал, підготовлено текст тез до друку*).
32. Березін О. Є., Кремзер О. О. Рівень сечової кислоти як незалежний предиктор васкулярної кальцифікації у хворих на документовану ішемічну хворобу серця із збереженою контрактильною здатністю лівого шлуночка. *Укр. кардіол. журн.* : Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України, 18-20 верес. 2013 р. К., 2013. Дод. 4/2013. С. 259-260. (*Здобувачем особисто проведено систематизацію даних, підготовлено матеріали до друку*).
33. Berezin A. E., Kremzer A. A. Plasma osteoprotegerin as marker of subclinical coronary atherosclerosis in type two diabetes mellitus patients. *Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.* :збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції, 17-18 трав. 2013 р. Л., 2013. С. 37-41. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал, підготовлено матеріали до друку*).
34. Berezin A., Kremzer A. Circulating osteoprotegerin as a marker of coronary vasculature damage in diabetic populations. *Eur. J. of Heart Fail*. : Heart Failure Congress, 25-28 May 2013. Lisbon, 2013. Vol. 15, Suppl. 1. P. 1821. (*Здобувачем особисто проведено систематизацію даних, підготовлено матеріали до друку*).
35. Berezin A., Kremzer A. Circulating apoptotic small-size microparticles as predictors of worsening of symptomatic chronic heart failure. *Eur. Нeart J. Cardiovascular Іmaging.* 2015. P. 71. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічні дані, сформульовано висновки,підготовлено матеріали до друку*).
36. Berezin A., Kremzer A. Predictive role of circulating endothelial-derived apoptotic microparticles in chronic heart failure with atrial fibrillation. *Europace*. 2015. Vol. 17, Suppl. 3. Р. iii90. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал, підготовлено матеріали до друку*).
37. Pattern of endothelial progenitor cells and apoptotic endothelial cell-derived microparticles differentiates preserved from reduced left ventricular ejection fraction chronic heart failure / Berezin A., Kremzer A., Berezina T., Samura T., Gromenko O. *Eur. J. of Heart Fail*. 2016. Vol. 18, Suppl. 1. Р. 8-521. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал та підготовлено тези до друку*).
38. Endothelial progenitor cells and apoptotic endothelial cell-derived microparticle as biomarker of chronic heart failure phenotype / Berezin А., Kremzer A., Berezina T., Samura T. *Eur. J. of Heart Fail*. 2017. Vol. 19, Suppl. S1. PP. 5-601. (*Здобувачем особисто розроблено структуру тез, сформульовано висновки, підготовлено матеріали до друку*).
39. Berezin A. E., Kremzer A. A. Non-classical phenotypes of circulating endothelial cell-derived progenitor cells predicts asymptomatic atherosclerosis metabolically unhealthy obesity. *Eur. Heart J.* : ESC Congress, 26-30 August 2017. Barcelona, Spain, 2017. Vol. 38 (1). P. 1407-1408. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал, написано текст тез*).
40. Berezin A., Kremzer A., Berezinа Т. Circulating endothelial-derived apoptotic microparticles to mononuclear progenitor cells ratio as a predictor of thromboembolic events in patients with acutely decompensated heart. *J. of Hypertension*. 2017. Vol. 35. Р. e179-e180. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал та підготовлено тези до друку*).
41. Berezin A. E., Kremzer A. A. Endothelial progenitor cells and apoptotic endothelial cell-derived microparticle ratio predicts atrial fibrillation in chronic heart failure. *Europace*. 2017. Vol. 19, Is. 3. Р. iii262. (*Здобувачем особисто сформульовано висновки, підготовлено матеріали до друку*).
42. Кремзер А. А. Концентрация мочевой кислоты в крови как прогностический маркер эндотелиальной репарации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Щорічні терапевтичні читання пам’яті академіка Любові Трохимівни Малої: Медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд у майбутнє* : Матеріали наук.-практ. конф. з міжнарод. участю, 20 квіт. 2017 р. Х., 2017. С. 156.
43. Berezin A. E., Kremzer A. A. Endothelial progenitor cells and apoptotic endothelial cell-derived microparticle ratio predicts atrial fibrillation in chronic heart failure. *Europace.* 2017. Vol. 19, Suppl. 3. Р. iii262. (*Здобувачем особисто систематизовано клінічний матеріал, підготовлено матеріали до друку*).

Додаток Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Європейський конгрес із серцевої недостатності (Афіни, Греція, 17-20 травня 2014 р., форма участі – публікація тез).

2. Міжнародна конференція «Frontiers in CardioVascular Biology» (Барселона, Іспанія, 04-06 червня 2014 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез).

3. Європейський конгрес кардіологів (Лондон, Велика Британія, 29 серпня – 02 вересня 2015 р., форма участі – публікація тез).

4. Спільний Європейський конгрес із серцевої недостатності та перший Всесвітній конгрес із гострої серцевої недостатності (Лісабон, Португалія, 18-20 вересня 2013 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез).

5. XIV Національний конгрес кардіологів України (Київ, 18-20 вересня 2013, форма участі – публікація тез).

6. Міжнародна конференція «4th Biomarkers in Diagnostics Conference» (Берлін, Німеччина, 05-08 жовтня 2015 р., форма участі – публікація тез).

7. Європейський конгрес «Acute Cardiovascular Care» (Женева, Швейцарія, 18-20 жовтня 2014 р., форма участі – публікація тез).

8. Європейський конгрес з атеросклерозу «82nd European Atherosclerosis Society Congress» (Мадрид, Іспанія, 31 травня – 03 червня 2015 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез).

9. ХVІ Національний конгрес кардіологів України (Київ, 23-25 вересня 2015 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез).

10. Міжнародна конференція «Eurothrombosis – Meeting of the Working Group on Thrombosis European Society of Cardiology» (Комо, Італія, 1-3 жовтня 2015 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез).

11. Європейський конгрес «EuroPRevention» (Лісабон, Португалія, 03-04 грудня 2015 р., форма участі – публікація тез).

12. Міжнародна конференція «Frontiers in Cardiovascular Biology» (Флоренція, Італія, 2016 р., форма участі – публікація тез).

13. Європейський конгрес «EuroHeartCare» (Афіни, Греція, 15-16 квітня 2016 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез).

14. Всесвітній конгрес кардіологів «World Heart Federation’s World Congress of Cardiology & Cardiovascular Health» (Акапулько, Мексиканські сполучені штати, 04-07 червня 2016 р. форма участі – публікація тез).

15. Європейський конгрес «EuroHeartCare» (Дубровнік, Хорватія, 14-15 червня 2016 р., форма участі – публікація тез).

16. Міжнародний конгрес із серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (Флоренція, Італія, 08-10 липня 2016 р. форма участі – усна доповідь, публікація тез).

17. VII Науково-практична конференція «Імплементація оновлених Європейських стандартів з діагностики та лікування серцевої недостатності в Україні: науково-практичні аспекти» (Київ, 18-19 квітня 2017 р., форма участі – усна доповідь).

18. XVІІІ Національний конгрес кардіологів України (Київ, 20-22 вересня 2017 р., форма участі – публікація тез).