



Ассоциации белка промежуточного слоя хряща 1 типа и индуцируемого гипоксией фактора-1-альфа с результатами трансторакальной эхокардиографии у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Тимофеев Ю. С.¹, Фокина Ю. А.¹, Метельская В. А.^{1,2}, Афаунова А. Р.¹, Чернышенко Е. Г.¹, Иванова А. А.¹, Джioева О. Н.¹, Драпкина О. М.¹

Цель. Оценить взаимосвязи сывороточных концентраций биохимических маркеров ремоделирования миокарда и клеточной гипоксии CILP-1 (Cartilage Intermediate Layer Protein 1, белок промежуточного слоя хряща 1 типа) и HIF-1α (Hypoxia-Inducible Factor-1α, индуцируемый гипоксией фактор-1-альфа) с клинико-инструментальными показателями у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и в контрольной группе.

Материал и методы. В исследование включено 47 пациентов с диагнозом СНсФВ в возрасте от 47 до 79 лет, проходивших лечение с мая 2018г по декабрь 2019г в стационаре ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Контрольную группу составили 32 человека без диагноза СНсФВ, сопоставимые по полу и возрасту. Всем включенным в исследование выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой диастолической функции. Сывороточные концентрации CILP-1 и HIF-1α определяли с помощью иммуноферментного метода с использованием стандартизированных тест-систем (Ray-Bio и Clone-Cloud, США).

Результаты. В сыворотке крови больных СНсФВ медианы концентраций CILP-1 (3,24 нг/мл) и HIF-1α (14,3 пг/мл) статистически значимо не отличались от значений, полученных в контрольной группе (3,6 нг/мл и 7,5 пг/мл, соответственно). Выявлены статистически значимые корреляции CILP-1 с ЭхоКГ-показателями выраженности интерстициального фиброза левого желудочка, при этом ЭхоКГ-маркеры СНсФВ положительно коррелируют с уровнем HIF-1α.

Заключение. Концентрации CILP-1 и HIF-1α в сыворотке крови хоть и не различаются в зависимости от наличия СНсФВ, однако демонстрируют связь с рядом ЭхоКГ-параметров как в подгруппах больных СНсФВ, так и в подгруппах контроля с различным индексом массы тела.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, трансторакальная эхокардиография, CILP-1, HIF-1α, биомаркеры.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Тимофеев Ю. С.* — к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н.В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-9305-6713, Фокина Ю. А. — аспирант, отдел фундаментальных и приклад-

ных аспектов ожирения, ORCID: нет, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с., лаборатория изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н.В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Афаунова А. Р. — аспирант отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0009-0007-3933-5798, Чернышенко Е. Г. — лаборант-исследователь лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0009-0008-6183-2528, Иванова А. А. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-2812-959X, Джioева О. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — профессор, д.м.н., академик РАН, директор, заслуженный врач Российской Федерации, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

YTimofeev@gnicpm.ru

иКСО — индексированный конечно-систолический объем, ИМТ — индекс массы тела, ИФА — иммуноферментный анализ, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография, CILP-1 — Cartilage Intermediate Layer Protein 1, белок промежуточного слоя хряща 1 типа, HIF-1α — Hypoxia-Inducible Factor-1α, индуцируемый гипоксией фактор-1-альфа, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 17.04.2024

Рецензия получена 22.04.2024

Принята к публикации 08.05.2024



Для цитирования: Тимофеев Ю. С., Фокина Ю. А., Метельская В. А., Афаунова А. Р., Чернышенко Е. Г., Иванова А. А., Джioева О. Н., Драпкина О. М. Ассоциации белка промежуточного слоя хряща 1 типа и индуцируемого гипоксией фактора-1-альфа с результатами трансторакальной эхокардиографии у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5908. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5908. EDN LOESZM

Associations of cartilage intermediate layer protein 1 and hypoxia-inducible factor-1-alpha with transthoracic echocardiography results in patients with heart failure with preserved ejection fraction

Timofeev Yu. S.¹, Fokina Yu. A.¹, Metelskaya V. A.^{1,2}, Afunova A. R.¹, Chernyshenko E. G.¹, Ivanova A. A.¹, Dzhioeva O. N.¹, Drapkina O. M.¹

Aim. To evaluate the relationship of serum concentrations of myocardial remodeling and cellular hypoxia biomarkers cartilage intermediate layer protein 1 (CILP-1) and hypoxia-inducible factor-1-alpha (HIF-1α) with paraclinical parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and in the control group.

Material and methods. The study included 47 patients diagnosed with HFpEF, aged from 47 to 79 years, who were treated from May 2018 to December 2019 in the hospital of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive

Medicine. The control group consisted of 32 people without a diagnosis of HFpEF, matched by sex and age. All participants underwent transthoracic echocardiography with assessment of diastolic function. Serum concentrations of CILP-1 and HIF-1α were determined by enzyme immunoassay using standardized test systems (Ray-Bio and Clone-Cloud, USA).

Results. In patients with HFpEF, the median serum concentrations of CILP-1 (3,24 ng/ml) and HIF-1α (14,3 pg/ml) were not significantly different from the

values obtained in the control group (3,6 ng/ml and 7,5 pg/ml, respectively). Significant correlations of CILP-1 with echocardiographic indicators of the left ventricular interstitial fibrosis severity were revealed, while echocardiographic markers of HFpEF positively correlated with the HIF-1 α level.

Conclusion. Although the serum concentrations of CILP-1 and HIF-1 α do not differ depending on HFpEF presence, it demonstrates an association with a number of echocardiographic parameters both in subgroups of patients with HFpEF and in subgroups of controls with different body mass index.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, transthoracic echocardiography, CILP-1, HIF-1 α , biomarkers.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Timofeev Yu. S.* ORCID: 0000-0001-9305-6713, Fokina Yu. A. ORCID: none, Metelskaya V.A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Afunova A.R. ORCID: 0009-0007-3933-5798, Chernyshenko E.G. ORCID: 0009-0008-6183-2528, Ivanova A.A. ORCID: 0000-0002-2812-959X, Dzhioeva O.N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: YTimofeev@gnicpm.ru

Received: 17.04.2024 **Revision Received:** 22.04.2024 **Accepted:** 08.05.2024

For citation: Timofeev Yu. S., Fokina Yu. A., Metelskaya V.A., Afunova A.R., Chernyshenko E.G., Ivanova A.A., Dzhioeva O.N., Drapkina O.M. Associations of cartilage intermediate layer protein 1 and hypoxia-inducible factor-1-alpha with transthoracic echocardiography results in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5908. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5908. EDN LOESZM

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ремоделирование миокарда, сопровождающееся гипоксией клеток и тканей, является одним из патогенетических механизмов развития сердечной недостаточности (СН).
- Появление препаратов с доказанной эффективностью в отношении СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), отсутствие единого алгоритма диагностики требуют дальнейших исследований, в связи с чем фокус внимания прикован к потенциальным маркерам фиброза и клеточной гипоксии, которые могут иметь как диагностическую, так и терапевтическую значимость.

Что добавляют результаты исследования?

- Сравнительный анализ концентрации белка промежуточного слоя хряща 1 типа (Cartilage Intermediate Layer Protein 1, CILP-1) и индуцируемого гипоксией фактора-1-альфа (Hypoxia-Inducible Factor-1 α , HIF-1 α) в сыворотке крови не выявил статистически значимых различий между группой больных СНсФВ и группой контроля.
- Выявлены статистически значимые корреляции уровней циркулирующих маркеров миокардиального фиброза (CILP-1) и тканевой гипоксии (HIF-1 α) с показателями трансторакальной эхокардиографии, отражающими структурные и функциональные изменения сердца.

Сердечная недостаточность (СН) остается одной из основных причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Значительный вклад в развитие СН вносят такие заболевания, как артериальная гипер-

Key messages

What is already known about the subject?

- Myocardial remodeling, accompanied by cell and tissue hypoxia, is one of the pathogenetic mechanisms of heart failure (HF).
- The development of agents with proven effectiveness for HF with preserved ejection fraction (HFpEF), the lack of a unified diagnostic algorithm requires further research, and therefore the focus is on potential markers of fibrosis and cellular hypoxia, which may have both diagnostic and therapeutic significance.

What might this study add?

- Comparative analysis of the serum concentration of cartilage intermediate layer protein 1 (CILP-1) and hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 α) did not reveal significant differences between HFpEF patients and a control group.
- Significant correlations were revealed between the levels of circulating markers of myocardial fibrosis (CILP-1) and tissue hypoxia (HIF-1 α) with transthoracic echocardiography indicators reflecting structural and functional cardiac changes.

тензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий (ФП), сахарный диабет (СД) 2 типа и ожирение. Несмотря на использование комбинированной терапии, число больных с СН в нашей стране выросло за последние 20 лет [1]. Особое место в структуре СН занимает СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), на долю которой приходится >50% всех больных с СН в Российской Федерации. Диагностика СНсФВ представляет собой более трудную задачу, чем СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), для верификации ко-

Таблица 1

Общая характеристика исследуемых групп

Показатель	Группа СНсФВ (n=47)	Группа контроля (n=32)
Мужчины, n (%)	25 (53,2)	12 (37,5)
Женщины, n (%)	22 (46,8)	20 (62,5)
Возраст, лет (Ме [Q25-Q75])	67 [64-73]	60 [56,75-63,25]
Окружность талии, см (Ме [Q25-Q75])	102 [95-108]	92 [86-100]
ИМТ, кг/м ² (Ме [Q25-Q75])	29,67 [26,98-32,67]	28,35 [24,78-30,73]
Нормальная масса тела, n (%)	9 (19,1)	9 (28,1)
Избыточная масса тела, n (%)	17 (36,2)	13 (40,6)
Ожирение 1 ст., n (%)	21 (44,7)	10 (31,3)
Окружность талии, см (Ме [Q25-Q75])	92 [86-100]	102 [95-108]
I ФК сердечной недостаточности по NYHA, n (%)	33 (70,2)	—
II ФК сердечной недостаточности по NYHA, n (%)	14 (29,8)	—
АГ, n (%)	47 (100)	23 (71,8)
Контролируемая АГ, n (%)	16 (34,0)	14 (60,8)
ФП, n (%)	24 (51,0)	—
Радиочастотная абляция ФП, n (%)	9 (37,5)	—
Дислипидемия, n (%)	25 (53,1)	17 (53,1)
ОНМК, n (%)	4 (8,5)	—

Примечание: Ме [Q25-Q75] — медиана и интерквартильный размах.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, NYHA — New York Heart Association.

торой требуется только наличие симптомов или признаков СН со снижением ФВ <50% по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Для верификации СНсФВ до сих пор нет четких критериев диагностики, а существующие алгоритмы направлены, в основном, на оценку вероятности наличия заболевания [2]. Ограниченные возможности терапии СНсФВ и отсутствие единого алгоритма диагностики обуславливают необходимость исследований по поиску новых маркеров для оптимизации диагностики данной нозологии [3, 4].

Анализ возможности использования биохимических маркеров при СНсФВ является актуальной научной задачей на стыке кардиологии, медицинской биохимии и клинической лабораторной диагностики. Применение мозгового натрийуретического пептида при СНсФВ ограничено, т.к. его концентрации при этой патологии достоверно ниже, чем у пациентов с СН с низкой ФВ ЛЖ. Более стабильный предшественник BNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) является более эффективным биохимическим маркером, предсказывающим риск развития осложнений и прогрессирования СНсФВ, но на его концентрацию влияют такие факторы, как ФП, почечная функция и ожирение [5]. Таким образом, целесообразным является подход, при котором исследования натрийуретических пептидов дополняются анализом других биомаркеров — так называемая комбинированная биомаркерная стратегия [6, 7].

Помимо поиска непосредственно диагностических маркеров для выявления СНсФВ, важной задачей медицинской биохимии является идентификация биохимических факторов, отражающих тот или иной патофизиологический процесс, сопряженный с данным заболеванием. При СН происходит ремоделирование миокарда, представляющее собой процесс комплексного нарушения его структуры и функции [8], который сопровождается развитием тканевой гипоксии как самого миокарда, так и периферических тканей [9]. Одним из важнейших биохимических факторов, отражающих процессы фиброза и ремоделирования миокарда при СН, можно считать белок промежуточного слоя хряща 1 типа (CILP-1, Cartilage intermediate layer protein 1) [10]. CILP-1 представляет собой белок экстрацеллюлярного матрикса, экспрессирующийся в соединительной ткани и в миокарде, который рассматривается в качестве биомаркера-кандидата для выявления фиброза и ремоделирования миокарда [11, 12].

Наиболее интересным биомаркером, отражающим тканевую гипоксию, является индуцируемый гипоксией фактор-1-альфа (HIF-1 α , Hypoxia inducible factor-1 α), за открытие и изучение которого группе Semenza GL в 2019г была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине [13]. HIF-1 α — это транскрипционный фактор, активирующийся в условиях гипоксии и запускающий экспрессию генов, продукция которых позволяет адаптироваться к условиям недостатка кислорода [14]. Кроме того,

данное соединение рассматривают как фактор, связывающий СНсФВ и ожирение, при этом гиперсекреция HIF-1 α жировой тканью приводит к повышению экспрессии профибротических факторов, ускоряющих кардиофиброз и ухудшающих диастолическую функцию [15].

Цель работы: оценить взаимосвязи сывороточных концентраций биохимических маркеров ремоделирования миокарда и клеточной гипоксии (C1LP-1 и HIF-1 α) с клинико-инструментальными показателями у пациентов с СНсФВ и в контрольной группе.

Материал и методы

В исследование включено 47 пациентов с диагнозом СНсФВ в возрасте от 47 до 79 лет (медиана 67 лет). Контрольная группа лиц без диагноза СНсФВ была сопоставима по полу и возрасту. Каждая группа делилась на две подгруппы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ): подгруппа с ИМТ <30 кг/м² и подгруппа с ожирением (ИМТ \geq 30 кг/м²). У пациентов с СНсФВ, проходивших лечение в стационаре ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России в период с мая 2018г по декабрь 2019г, диагноз был верифицирован на основании наличия симптомов и признаков в сочетании с повышением уровня NT-proBNP, ФВ ЛЖ >50% и одним из дополнительных ЭхоКГ-критериев — структурные изменения (увеличение левого предсердия (ЛП), гипертрофия ЛЖ) или наличие диастолической дисфункции.

Критерии включения в группу СНсФВ: подписанное пациентом информированное согласие, возраст от 50 до 80 лет, наличие СНсФВ. Критерии включения в группу контроля: подписанное пациентом информированное согласие, возраст от 50 до 80 лет, отсутствие критериев наличия СНсФВ. Критерии невключения в исследование: СД 2 типа, ИМТ \geq 40 кг/м², острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 3 мес., онкологические заболевания и проведенная химиотерапия, лучевая терапия, тяжелый порок клапанов сердца, заболевания, которые сопровождаются симптомами, сходными с таковыми при СН (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, анемия — концентрация гемоглобина <90 г/л), тяжелые нарушения ритма и проводимости, требующие электрокардиостимуляции. Общая характеристика выборки представлена в таблице 1.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования прошел одобрение локального этического комитета ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России — № 07-08/20 от 26.11.2020.

Всем лицам, включенным в исследование, проводилась трансторакальная ЭхоКГ по стандартному

протоколу с расширенной оценкой диастолической функции и рутинные лабораторные общеклинические и биохимические исследования: уровни глюкозы, гликированного гемоглобина, креатинина, скорость клубочковой фильтрации, концентрация NT-proBNP, активность аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, гамма-глутамилтранс-пептидазы.

Больные СНсФВ получали лечение по показаниям согласно действующим на момент исследования клиническим рекомендациям в рамках лечения основного заболевания: наиболее часто назначаемой группой препаратов среди пациентов с СНсФВ являлись β -адреноблокаторы (87,2%); в остальном, по структуре назначенной терапии получены следующие данные: диуретики — 80,8%, статины — 61,7%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 53,2%, в равных процентах антагонисты рецепторов ангиотензина II и пероральные антикоагулянты (по 42,5%), антагонисты кальция — 23,4%, антагонисты минералкортикоидных рецепторов — 19,1%, антиагреганты — 12,7%, ингибиторы протонной помпы — 31,9%.

Образцы крови для исследования биохимических маркеров были взяты из кубитальной вены натощак в утренние часы с использованием вакуумной системы для взятия крови (пробирка с гелем и активатором свёртывания, Vacutest KIMA, Италия). Обработку образцов цельной крови проводили методом центрифугирования при 3000 об./мин при 20° С, полученную сыворотку разливали по 500 мкл в 4 пластиковые пробирки и хранили при -70-80° С в "Банке биологического материала" ФГБУ "НМИЦ ТМП" Минздрава России. Количественное определение C1LP-1 проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реактивов Human C1LP-1 ELISA Kit (RayBiotech, США) с диапазоном измерений 0,053-13,0 нг/мл. Образцы сыворотки крови двукратно разводились согласно инструкции производителя реактивов. Количественное определение HIF-1 α проводилось методом высокочувствительного твердофазного ИФА с применением реактивов High Sensitive ELISA Kit for Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha HIF1 α (Cloud-Clone, США) с диапазоном измерений 13,3-2000,0 пг/мл. Детекцию оптической плотности (адсорбции) проводили с использованием микропланшетного фотометра Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США).

Статистический анализ проводился с использованием среды R 4.2.3 с открытым исходным кодом. Распределение характеристик пациентов представлено долями. Непрерывные переменные описывались медианами (Me) и интерквартильным размахом [Q25; Q75]. Сравнение двух групп по непрерывному показателю проводилось с помощью U-критерия

Таблица 2

Инструментальные и лабораторные характеристики пациентов

Показатель, Ме [Q25-Q75]	Группа СНсФВ (n=47)	Группа контроля (n=32)	p
Результаты ЭхоКГ			
Толщина МЖП (см)	1,2 [1,1-1,3]	1,0 [0,9-1,0]	0,001
Толщина ЗС ЛЖ (см)	1,2 [1,1-1,2]	0,9 [0,9-1,0]	0,001
ММЛЖ (г)	230 [187,0-281,5]	164,5 [143,75-182,25]	0,001
иММЛЖ (г/м ²)	115 [100,5-128,5]	90,5 [80,75-98,00]	0,001
КСО ЛЖ (мл)	43 [38-51]	37 [31,00-42,25]	0,004
КДО ЛЖ (мл)	116 [107,5-132,0]	101 [94,75-109,25]	0,001
КСР ЛЖ (см)	3,3 [3,1-3,5]	3,1 [2,9-3,2]	0,005
КДР ЛЖ (см)	4,9 [4,8-5,3]	4,7 [4,6-4,9]	0,001
ФВ ЛЖ (%)	63 [59-66]	63,5 [59,75-66,00]	0,877
УО ЛЖ (мл)	76 [67-83]	64 [57,25-70,25]	0,001
Размер ПЖ (см)	3,4 [3,2-3,7]	3,2 [2,975-3,400]	0,006
СДЛА (мм рт.ст.)	31 [28,5-32,0]	23 [22-25]	0,001
ДДЛА (мм рт.ст.)	13 [11-14]	8 [8-9]	0,001
Поперечный размер ЛП (см)	4,5 [4,2-4,8]	3,6 [3,5-3,9]	0,001
Продольный размер ЛП (см)	6,1 [5,8-6,3]	4,9 [4,6-5,3]	0,001
Объем ЛП (мл)	80 [68,0-89,5]	47 [38,00-54,25]	0,001
иКСО ЛП (мл/м ²)	37 [35,0-44,5]	26 [22,00-30,25]	0,001
Поперечный размер ПП (см)	3,8 [3,6-4,0]	3,4 [3,2-3,6]	0,001
Продольный размер ПП (см)	5,1 [4,80-5,45]	4,6 [4,375-4,725]	0,001
Дуга аорты (мм)	2,9 [2,65-3,10]	2,6 [2,375-2,800]	0,001
Корень аорты (мм)	3,4 [3,15-3,55]	3,1 [2,95-3,30]	0,001
Пик Е (см/сек)	78 [66,0-84,5]	63 [56,75-69,00]	0,001
Пик А (см/сек)	78 [65,0-85,5]	54 [51,0-66,5]	0,001
Е/А	0,92 [0,795-1,230]	1,14 [1,000-1,245]	0,123
е' (см/сек)	6 [5,0-6,0]	9 [8,5-9,6]	0,001
Е/е'	13 [13,00-13,85]	7 [6,000-7,625]	0,001
Результаты рутинных лабораторных исследований			
Глюкоза (ммоль/л)	5,6 [5,30-6,05]	5,3 [5,100-5,525]	0,006
HbA _{1c} (%)	5,4 [5,20-5,65]	5,2 [5,1-5,3]	0,001
Креатинин (мкмоль/л)	81 [67,5-93,5]	70 [67-77]	0,020
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	75 [67,5-84,0]	82,5 [74,675-87,725]	0,033
АЛТ (ЕД/л)	21 [14,0-28,5]	16,5 [13,75-21,00]	0,115
АСТ (ЕД/л)	22 [18,0-25,5]	21,5 [18,00-23,25]	0,610
ГГТ (ЕД/л)	31 [17,5-47,0]	20,5 [15,75-28,00]	0,051
NT-proBNP	176,0 [131,0-300,0]	97,0 [70,0-118,0]	0,001
Результаты исследования биохимических маркеров			
CILP-1 (нг/мл)	3,24 [2,545-4,515]	3,556 [2,622-4,753]	0,542
HIF-1α (пг/мл)	14,345 [0,000-19,827]	7,507 [0,000-28,749]	0,569

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутаматтранспептидаза, ДДЛА — диастолическое давление в легочной артерии, ЗС — задняя стенка, иКСО — индексированный конечно-систолический объем, иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КСО — конечный систолический объем, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ПЖ — правый желудочек, Пик А — максимальная скорость позднего наполнения трансмитрального кровотока, Пик Е — максимальная скорость раннего наполнения трансмитрального кровотока, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии (расчетное), СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, CILP-1 — белок промежуточного слоя хряща 1 типа, е' — максимальная скорость движения перегородочной части фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, Е/е' — отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, Е/А — отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, HIF-1α — фактор, индуцируемый гипоксией альфа, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи между уровнями CILP-1, HIF-1 α и ЭхоКГ-параметрами в различных подгруппах

Взаимосвязи	Группа СНсФВ (n=47)				Контрольная группа (n=32)			
	ИМТ <30 кг/м ² (n=26)		ИМТ \geq 30 кг/м ² (n=21)		ИМТ <30 кг/м ² (n=22)		ИМТ \geq 30 кг/м ² (n=10)	
	ρ	ρ	ρ	ρ	ρ	ρ	ρ	ρ
CILP-1 и КСО ЛЖ	-0,132	0,520	0,202	0,380	0,046	0,838	-0,636	0,048
CILP-1 и КСР ЛЖ	-0,052	0,802	0,448	0,042	-0,116	0,608	-0,728	0,017
CILP-1 и поперечный размер ЛП	-0,296	0,142	-0,195	0,396	-0,226	0,311	0,703	0,023
CILP-1 и объем ЛП	-0,441	0,024	-0,222	0,334	-0,335	0,127	0,492	0,148
CILP-1 и иКСО ЛП	-0,255	0,209	-0,436	0,048	-0,343	0,118	0,348	0,325
CILP-1 и продольный размер ПП	-0,494	0,010	-0,079	0,734	-0,321	0,144	-0,045	0,901
CILP-1 и корень аорты	0,047	0,819	0,299	0,188	0,496	0,019	-0,375	0,285
HIF-1 α и МЖП	0,204	0,318	-0,332	0,141	-0,184	0,414	0,687	0,028
HIF-1 α и ЗС ЛЖ	0,223	0,273	-0,218	0,342	-0,013	0,953	0,953	0,001
HIF-1 α и иММЛЖ	0,431	0,028	-0,258	0,259	0,166	0,459	0,518	0,124
HIF-1 α и УО ЛЖ	0,173	0,397	-0,472	0,031	-0,018	0,935	0,069	0,850
HIF-1 α и иКСО ЛП	0,339	0,090	-0,186	0,418	-0,294	0,183	-0,766	0,009
HIF-1 α и дуга аорты	-0,101	0,623	-0,578	0,006	0,212	0,344	-0,014	0,969
HIF-1 α и корень аорты	0,045	0,826	-0,585	0,005	-0,346	0,115	-0,201	0,578
HIF-1 α и скорость пика А	-0,177	0,388	0,148	0,523	0,001	0,997	0,680	0,030
HIF-1 α и e'	-0,147	0,473	0,029	0,901	-0,098	0,665	-0,738	0,015

Сокращения: ЗС — задняя стенка левого желудочка, иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, иКСО — индексированный конечно-систолический объем, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, Пик А — максимальная скорость позднего наполнения трансмитрального кровотока, ПП — правое предсердие, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, УО — ударный объем, ρ — сила корреляции по Спирмену, CILP-1 — белок промежуточного слоя хряща 1 типа, HIF-1 α — фактор индуцируемый гипоксией альфа, e' — максимальная скорость движения перегородочной части фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу.

Манна-Уитни. Выявление корреляционных связей проводилось на основе теста ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости проверяемой гипотезы был принят равным 0,05. Сила корреляции при коэффициенте корреляции Спирмена $\rho < 0,3$ оценивалась как слабая, 0,3-0,7 — как средней силы, $> 0,7$ — как сильная.

Результаты

Проведен сравнительный анализ инструментальных и лабораторных данных между группой больных СНсФВ и группой контроля. Как видно из таблицы 2, группы статистически значимо различались по медианам параметров, полученных при ЭхоКГ-исследовании сердца, за исключением ФВ ЛЖ, а также по медиане уровня NT-proBNP.

Концентрации CILP-1 оказались выше аналитической чувствительности используемого метода во всех пробах. Медиана концентраций CILP-1 в сыворотке крови больных СНсФВ составила 3,24 [2,54-4,55] нг/мл и статистически значимо не отличалась от таковой в группе контроля 3,45 [2,64-4,70] нг/мл. Сывороточные уровни HIF-1 α выше аналитической чувствительности метода были выявлены не во всех пробах, поэтому дополнительно была проанализирована частота выявления данного биохимического показателя. Согласно полученным результатам, часто-

та выявления HIF-1 α в сыворотке крови больных СНсФВ с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) составила 45,5%, у больных СНсФВ без ожирения — 56,0%, тогда как в подгруппе контроля с ожирением частота выявления этого фактора была 27,3 vs 54,5% у лиц контрольной подгруппы без ожирения, однако различия частот выявления показателя между указанными подгруппами не достигли статистической значимости. Количественная оценка HIF-1 α показала, что медиана его уровня в группе больных СНсФВ составила 14,3 [0,0-19,8] пг/мл vs 7,5 [0,0-28,5] пг/мл в группе контроля, но различия не были статистически значимыми.

Проведенный ROC-анализ показал, что площадь под кривой (AUC) для HIF-1 α равна 0,461 (пороговое значение 7,17 пг/мл), для CILP-1 AUC=0,54 (пороговое значение 4,12 нг/мл), что не позволяет использовать данные показатели напрямую для разделения обследованной когорты на больных СНсФВ и контрольную группу.

В ходе дальнейшего анализа основная и контрольная группы были разделены на лиц с ИМТ < 30 и ≥ 30 кг/м² (ожирение) с целью поиска корреляций между уровнями биохимических маркеров и доступными количественными показателями ЭхоКГ в каждой описанной подгруппе. В таблице 3 приведены показатели, для которых выявлены статистически

значимые корреляционные взаимосвязи с концентрациями изучаемых биомаркеров в сыворотке крови хотя бы в одной из анализируемых подгрупп.

Сывороточный уровень CILP-1 в подгруппе больных СНсФВ с ИМТ $<30 \text{ кг/м}^2$ отрицательно коррелировал с индексированным конечно-систолическим объемом (иКСО) ЛП и продольным размером правого предсердия. В подгруппе больных СНсФВ с ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ (больные с ожирением) выявлена положительная корреляция уровней этого биомаркера с конечно-систолическим размером ЛЖ и отрицательная с иКСО ЛП, при этом обе зависимости были средней силы.

Примечательно, что в контрольной подгруппе с ожирением корреляционная связь между уровнем CILP-1 и конечно-систолическим размером ЛЖ была, напротив, сильной отрицательной; кроме того, была выявлена отрицательная связь между уровнем анализируемого маркера и конечно-систолическим объемом ЛЖ. Наряду с этим для подгруппы контроля с ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ была получена сильная положительная корреляционная взаимосвязь между CILP-1 и поперечным размером ЛП. Концентрация CILP-1 в контрольной подгруппе без ожирения положительно коррелировала только с размерами корня аорты.

Концентрация NIF-1 α в сыворотке крови больных СНсФВ без ожирения положительно коррелировала с индексом массы миокарда ЛЖ, который является одним из основных ЭхоКГ-параметров в структуре имеющихся алгоритмов диагностики СНсФВ. В подгруппе больных СНсФВ с ожирением были выявлены статистически значимые отрицательные корреляционные связи уровня NIF-1 α с размерами дуги и корня аорты, а также с ударным объемом (УО) ЛЖ. Таким образом, более высокие концентрации NIF-1 α соответствовали более низким показателям УО ЛЖ, который характеризует сократительную способность миокарда.

Примечательно, что концентрация биомаркера клеточной гипоксии не была связана ни с одним ЭхоКГ-показателем у лиц контрольной подгруппы без ожирения, тогда как в подгруппе с ожирением была выявлена статистически значимая положительная связь средней силы между уровнем NIF-1 α и толщиной межжелудочковой перегородки, а также сильная положительная корреляционная связь (коэффициент корреляции $r=0,953$) с толщиной задней стенки ЛЖ, которые отражают выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ. В свете этих данных можно предположить существование компенсаторных механизмов у лиц без СНсФВ, но с ожирением, в ходе развития ремоделирования миокарда на фоне тканевой гипоксии.

Нами не было получено статистически значимых взаимосвязей между сывороточными уровнями изучаемых биомаркеров и возрастом, полом, ИМТ и другими клинико-анамнестическими характери-

стиками больных, что свидетельствует о независимости концентраций изучаемых биохимических показателей от данных факторов.

Обсуждение

В рамках настоящей работы был проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с СНсФВ с целью определить ассоциации уровней CILP-1 и NIF-1 α и показателей трансторакальной ЭхоКГ. Так, у пациентов с СНсФВ вне зависимости от ИМТ отмечена отрицательная корреляционная связь концентрации в крови CILP-1 с иКСО ЛП, который является "большим" морфологическим критерием СНсФВ согласно алгоритму HFA-PEFF (Heart Failure Association — P: Pre-test assessment, E: Echocardiography and Natriuretic Peptide Score, F1: Functional testing, F2: Final aetiology) [16]. Известно, что фиброз миокарда является ключевым звеном патогенеза диастолической дисфункции и СНсФВ [17], однако в представленную выборку вошли пациенты с I-II функциональным классом СНсФВ и относительно небольшим увеличением объема ЛП, что дает основания предполагать низкую степень фиброза ЛП в исследуемой группе [18].

К факторам развития структурного ремоделирования миокарда и, как следствие, СНсФВ традиционно относят женский пол, пожилой возраст, наличие артериальной гипертензии, СД, ожирения или избыточной массы тела, ФП, ишемическую болезнь сердца [19]. Небольшой объем выборки, полиэтиологический характер развития СНсФВ и многообразие фенотипов данной патологии могут объяснять отсутствие корреляций с рядом исследованных ЭхоКГ-параметров, считающихся маркерами ремоделирования миокарда.

Результаты исследования NIF-1 α показали, что у больных СНсФВ без ожирения уровень биомаркера положительно коррелировал с индексом массы миокарда ЛЖ, который является одним из основных ЭхоКГ-показателей в структуре имеющихся алгоритмов диагностики СНсФВ ("большой" морфологический критерий СН в алгоритме HFA-PEFF) [18], что может отражать значимость тканевой гипоксии в ремоделировании ЛЖ в данной подгруппе. Одновременно с этим получена отрицательная корреляционная связь УО ЛЖ, который характеризует сократительную способность миокарда, с уровнем NIF-1 α . Можно полагать, что при нарастании гипоксии усиливается интерстициальный кардиофиброз и, как следствие, усугубляется ремоделирование миокарда, что влечет за собой снижение параметра УО ЛЖ. Интерес представляет и выявленное в настоящей работе наличие положительной связи уровня NIF-1 α с толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, которые отражают выражен-

ность гипертрофии миокарда ЛЖ, что может свидетельствовать о существовании компенсаторных механизмов у пациентов без СНсФВ, но с ожирением до наступления СН [20, 21].

Ограничения исследования. Настоящая работа носит пилотный характер и имеет ряд ограничений. Относительно небольшой объем выборки не позволяет провести многофакторный статистический анализ. Используемый метод ИФА для определения HIF-1 α обладает ограничениями по аналитической чувствительности, хотя и является самым чувствительным среди доступных в нашей стране стандартизованных тест-систем. Указанные ограничения могут быть преодолены в перспективе в ходе исследования указанных биохимических маркеров на большей выборке с использованием современных диагностических тест-систем и технологий.

Заключение

Поиск неинвазивных лабораторных биохимических коррелятов патогенетических процессов, про-

исходящих при хронических неинфекционных заболеваниях, является сложной и многофакторной задачей. В ходе настоящей работы впервые был проведен комплексный анализ факторов, ассоциированных с CILP-1 и HIF-1 α у больных СНсФВ и в контрольной группе лиц без данного заболевания. Согласно полученным данным, концентрации CILP-1 и HIF-1 α в сыворотке крови хоть и не различаются в зависимости от наличия СНсФВ, однако демонстрируют связь с рядом ЭхоКГ-параметров, как в подгруппах больных СНсФВ, так и в подгруппах контроля с различным ИМТ. Полученные зависимости потенциально могут отражать патогенетическую роль клеточной гипоксии и ремоделирования миокарда как у больных СНсФВ, так и у лиц с ожирением без СНсФВ и требуют дальнейшего изучения на большей выборке.

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

Литература/References

1. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА—ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
2. Ivanova AA, Dzhiyeva ON, Lavrenova EA, et al. Diagnostic challenges of heart failure with preserved ejection fraction: focus on echocardiography. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3565. (In Russ.) Иванова А.А., Джиоева О.Н., Лавренова Е.А. и др. Сложные вопросы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на эхокардиографические исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3565. doi:10.15829/1728-8800-2023-3565.
3. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
4. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98. doi:10.1056/NEJMoa2206286.
5. Nikiforova TA, Shchekochikhin DI, Lomonosova AA, et al. Biomarkers role in the first decompensation of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: 2-year follow-up. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2017;10(6):46-51. (In Russ.) Никифорова Т.А., Щечкохихин Д.И., Ломоносова А.А. и др. Значение биомаркеров при первой декомпенсации хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: результаты двухлетнего наблюдения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;10(6):46-51. doi:10.17116/kardio201710646-51.
6. Badianyama M, Mpanya D, Adamu U, et al. New Biomarkers and Their Potential Role in Heart Failure Treatment Optimisation-An African Perspective. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(10):335. doi:10.3390/jcdd9100335.
7. Bayes-Genis A, Aimo A, Jhund P, et al. Biomarkers in heart failure clinical trials. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(10):1767-77. doi:10.1002/ehf.2675.
8. Regan JA, Truby LK, Tahir UA, et al. Protein biomarkers of cardiac remodeling and inflammation associated with HFpEF and incident events. *Sci Rep*. 2022;12(1):20072. doi:10.1038/s41598-022-24226-1.
9. Zeng H, Chen JX. Microvascular Rarefaction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:15. doi:10.3389/fcvm.2019.00015.
10. Weidenhammer A, Prausmüller S, Partsch C, et al. CILP-1 Is a Biomarker for Backward Failure and Right Ventricular Dysfunction in HFpEF. *Cells*. 2023;12(24):2832. doi:10.3390/cells12242832.
11. Van Nieuwenhoven FA, Munts C, Op't Veld RC, et al. Cartilage intermediate layer protein 1 (CILP1): A novel mediator of cardiac extracellular matrix remodelling. *Sci Rep*. 2017;7:16042. doi:10.1038/s41598-017-16201-y.
12. Wang C, Jian W, Luo Q, et al. Prognostic value of cartilage intermediate layer protein 1 in chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):345-52. doi:10.1002/ehf2.13746.
13. Lee CC, Wu CY, Yang HY. Discoveries of how cells sense oxygen win the 2019 Nobel Prize in Physiology or medicine. *Biomed J*. 2020;43(5):434-7. doi:10.1016/j.bj.2020.05.019.
14. Semenza GL. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Curr Opin Cell Biol*. 2001;13(2):167-71. doi:10.1016/s0955-0674(00)00194-0.
15. Warbrick I, Rabkin SW. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction. *Obes Rev*. 2019;20(5):701-12. doi:10.1111/obr.12828.
16. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
17. Bachmann JC, Baumgart SJ, Uryga AK, et al. Fibrotic Signaling in Cardiac Fibroblasts and Vascular Smooth Muscle Cells: The Dual Roles of Fibrosis in HFpEF and CAD. *Cells*. 2022;11(10):1657. doi:10.3390/cells11101657.
18. Ma J, Chen Q, Ma S. Left atrial fibrosis in atrial fibrillation: Mechanisms, clinical evaluation and management. *J Cell Mol Med*. 2021;25(6):2764-75. doi:10.1111/jcmm.16350.
19. Borisov AA, Gvozdeva AD, Ageev FT. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes mellitus: pathophysiology and treatment options. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):6-15. (In Russ.) Борисов А.А., Гвоздева А.Д., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: от патогенеза к лечению. *Медицинский вестник Юра России*. 2021;12(2):6-15. doi:10.21886/2219-8075-2021-12-2-6-15.
20. Tadic M, Cuspidi C. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: a paradox or something else? *Heart Fail Rev*. 2019;24(3):379-85. doi:10.1007/s10741-018-09766-x.
21. Tabucanon T, Wilcox J, Tang WHW. Does Weight Loss Improve Clinical Outcomes in Overweight and Obese Patients with Heart Failure? *Curr Diab Rep*. 2020;20(12):75. doi:10.1007/s11892-020-01367-z.