

УДК 616.127-005.8-06-037:616.12-008.46-091.818
DOI 10.20538/1682-0363-2016-1-37-46

РАННИЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И АПОПТОЗА: РОЛЬ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Тепляков А.Т.¹, Гракова Е.В.¹, Березикова Е.Н.², Шилов С.Н.², Копьева К.В.¹, Калюжин В.В.³

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, г. Томск

² Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ), г. Новосибирск

³ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить в ходе 12-месячного обсервационного исследования взаимосвязь гипергомоцистеинемии, уровня в сыворотке крови эндотелина-1, фактора некроза опухоли α (TNF- α), Fas-лиганда (sFas-L), N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и тромбоцитарного фактора роста АВ (PDGF-AB) с тяжестью и характером течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) для стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) в зависимости от гендерной принадлежности пациентов.

Материал и методы. Обследовано 94 пациента с ХСН. В группу контроля вошли 32 человека, не имевших сердечно-сосудистых заболеваний. Наряду с традиционными методами диагностики, принятыми в специализированной кардиологической клинике, исходно и через 12 мес наблюдения в сыворотке крови методом иммуноферментного твердофазного анализа оценивали уровень TNF- α , sFas-L, гомоцистеина, эндотелина-1, NT-proBNP и PDGF-AB.

Результаты. Установлено, что предикторами НССС у мужчин с ИБС являются повышенные сывороточные уровни гомоцистеина, повышенная экспрессия NT-proBNP, PDGF-AB, ассоциированные с размером левого предсердия и гипертриацилглицеролейемией, у женщин – гипергомоцистеинемия с повышенной экспрессией NT-proBNP и TNF- α , а также увеличенный размер левого предсердия и гиперкреатининемия. Наиболее информативными показателями прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ХСН являются гипергомоцистеинемия и уровень NT-proBNP.

Заключение. Установлена взаимосвязь гипергомоцистеинемии, повышенного уровня эндотелина-1, Fas-L и NT-proBNP в сыворотке крови с тяжестью и характером течения ХСН у больных ИБС. Предложены индивидуальные значения интегрального показателя вероятности наступления НССС для мужчин и женщин, что обеспечивает инновационный подход к ранней диагностике и персонализированному лечению этих больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, маркеры прогрессирования, апоптоз кардиомиоцитов.

Введение

В настоящее время достаточно активно обсуждается роль апоптоза кардиомиоцитов в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. При манифестации ХСН морфологические признаки апоптоза, развивающегося в ответ на воздей-

ствии таких триггеров, как гипоксия, окислительный стресс, реперфузия и воспаление, обнаруживаются как в сосудах, так и в самом миокарде, что сопряжено с патологическим ремоделированием сердца [2]. Установлена активация апоптоза кардиомиоцитов при сердечно-сосудистой патологии, сопровождающейся развитием ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), в частности при ИБС у пациентов,

✉ Гракова Елена Викторовна, e-mail: gev@cardio-tomsk.ru

перенесших инфаркт миокарда (ИМ), отягощенный ХСН, дилатационной кардиомиопатии, миокардитах, аритмогенной дисплазией правого желудочка и др. [3, 4]. Ключевым патогенетическим механизмом развития запрограммированной гибели таргетных клеток признан Fas-опосредованный апоптоз, инициируемый растворимым Fas-лигандом (sFas-L), тогда как его ингибитором является растворимый Fas-рецептор (sFas-R) [5].

TNF- α запускает апоптоз через активацию специфического белка FAN (factor associated with neutral sphingomyelinase) [6]. Выявлено, что внешний путь индукции апоптоза начинается со взаимодействия экспрессированных на поверхности клеточной мембраны белков, относящихся к семейству Fas-рецепторов (Fas-R) со специальными лигандами (Fas-L) [7]. FasL-опосредованная программируемая гибель клеток связана с T- или НК-клеточной цитотоксичностью, некоторыми видами патологического повреждения тканей и регуляцией лимфоцитарного гомеостаза. В функционировании системы Fas-R/Fas-L важным является уровень их выработки на клеточной мембране, а также способность клеток синтезировать эти белки и накапливать их в цитоплазме [8].

Гомоцистеин обладает способностью оказывать прямое цитотоксическое действие на эндотелий артерии, индуцируя продукцию в нем тканевого фактора, усиливая митотическую активность сосудистых гладкомышечных клеток, агрегационную активность тромбоцитов, а также блокируя эндотелиальную NO-синтазу [9].

Установлено, что как мозговой (BNP), так и предсердный натрийуретический пептид, являясь аутокринными и паракринными нейрогормональными факторами, тормозят развитие апоптоза и гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферацию фибробластов, синтез коллагена, подавляя тем самым процессы фиброза миокарда [10–13]. Также показано, что степень повышения концентрации BNP в крови строго коррелирует с тяжестью ХСН [14], выраженностью как систолической [15], так и диастолической [16, 17] дисфункции ЛЖ.

Убедительно продемонстрировано, что у больных ИБС, осложненной ХСН на фоне перенесенного ИМ, в крови значительно повышается уровень эндотелина-1 [18], который вследствие мощного вазоконстрикторного действия существенно ингибирует инотропную функцию сердца. Помимо того, эндотелин-1 способствует ремоделированию сердца, стимулирует гипертрофию ЛЖ, нарушает процессы образования коллагена в миокарде и индуцирует развитие апоптоза кардиомиоцитов [19].

Учитывая отсутствие универсального маркера неблагоприятного прогноза при ХСН, большой интерес для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХСН представляет «многомаркерная» стратегия. Многомаркерный подход оправдан необычайной сложностью и

многогранностью биохимических взаимодействий, лежащих в основе патофизиологии ХСН. В то же время комбинированное использование нескольких параметров способно более точно отражать ключевые звенья патогенеза, а следовательно и течение заболевания у каждого конкретного пациента [20].

Существующие в настоящее время представления о механизмах инициации и развития апоптоза, последовательности каскада биохимических изменений в процессе запрограммированной гибели клеток-мишеней при манифестной ХСН крайне немногочисленны [21]. Достаточно противоречивы данные о роли запрограммированной гибели клетки в процессе постинфарктного ремоделирования миокарда ЛЖ, развитии ишемической кардиомиопатии [22] и постинфарктной ХСН [23]. Особого рассмотрения требуют вопросы, касающиеся актуальной проблемы ишемического и (или) постинфарктного ремоделирования и роли апоптоза в этих процессах в качестве мишени целевого лекарственного воздействия [24–26]. Значение этого факта трудно переоценить для клинической кардиологии, поскольку он позволяет наметить перспективные пути антиапоптозной коррекции с использованием современных фармакологических средств [27].

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи гипергомоцистеинемии, экспрессии эндотелина-1, TNF- α , sFas-L, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарного фактора роста АВ (PDGF-AB), N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с тяжестью и характером течения ХСН у больных ИБС в процессе 12-месячного проспективного наблюдения для разработки модели прогноза вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) в зависимости от гендерной принадлежности.

Материал и методы

Проведено 12-месячное обсервационное исследование, включавшее 94 больных (60 мужчин и 34 женщины) с ИБС, ассоциированной с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA в возрасте ($59,2 \pm 7,7$) года; группу контроля составили 36 пациентов (17 мужчин и 15 женщин) сопоставимого возраста ($54,7 \pm 3,2$) года без сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний внутренних органов. Все исследования были выполнены с информированного согласия пациентов и соответствовали этическим нормам Хельсинской декларации (2000). На каждого больного заполнялась соответствующая клиническая карта.

Определение уровня sFas-L, гомоцистеина, эндотелина-1 и NT-proBNP в плазме крови в начале исследования и через 12 мес наблюдения проводили методом иммуноферментного твердофазного анализа; оценивали также содержание холестерина (ХС), триацилглицеролов (ТГ), холестерина липо-

протеинов низкой и высокой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПВП), TNF- α , интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6), VEGF, PDGF-AB, А-рецептора эндотелина-1 (ENDRA).

Все пациенты, включенные в исследование, после стабилизации клинического состояния на фоне проводимой 2-недельной терапии ХСН были разделены на три группы в зависимости от ФК, установленного в тесте с 6-минутной ходьбой и с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС в модификации Мареева В.Ю., 2001). Таким образом, в группу 1 вошли 35 пациентов с ФК II ХСН (23 мужчины и 12 женщин), в группу 2 – 31 пациент с ФК III ХСН (22 мужчины и 9 женщин), в группу 3 – 28 пациентов с ФК IV ХСН (15 мужчин и 13 женщин).

Для оценки прогностической значимости изучаемых маркеров у больных ХСН обследованные были разделены по итогам годового наблюдения на две группы: в группу А ($n = 49$; 52%) вошли пациенты с благоприятным течением заболевания и в группу Б ($n = 45$; 48%) – с неблагоприятным течением ХСН. Клиническое течение заболевания оценивали как благоприятное (группа А), если в течение исследуемого периода на фоне адекватно проводимой терапии состояние здоровья пациента отвечало следующим критериям: стабильное состояние гемодинамики, отсутствие симптомов декомпенсации ХСН и (или) снижения суммарного балла по ШОКС; отсутствие госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН; отсутствие снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ; сохранение прежнего ФК ХСН или его уменьшение; отсутствие НССС в течение всего периода наблюдения (фатальный и нефатальный ИМ, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии и др.).

Критерии неблагоприятного течения ХСН (группа Б): рост суммарного балла ШОКС; увеличение ФК ХСН по NYHA; госпитализация по поводу декомпенсации ХСН; прогрессивное снижение ФВ ЛЖ; смерть либо другие НССС.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 7.0 (StatSoft, Inc.). Определяли медиану (Me), среднее значение и стандартную ошибку среднего значения исследуемых количественных переменных ($M \pm m$). Для сравнительного анализа этих значений был использован Н-критерий Краскела – Уоллеса с последующим post-hoc (множественным) сравнением между отдельными группами. Для сравнения мужчин и женщин был применен U-критерий Манна – Уитни. Анализ повторных измерений проводили с помощью критерия Вилкоксона. Для анализа качественных признаков использовался критерий хи-квадрат (χ^2), а post-hoc (множественное) сравнение проводилось двусторонним вариантом точного критерия Фишера (Fisher exact, two-tailed) с поправкой Бонферрони. При построении с помощью программы MedCalc 15.2.2 характеристической кривой (ROC-кривая) определяли площадь (ROC-Area), ограниченную ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, которую представили со стандартным отклонением (ROC-Area \pm S.E.).

Результаты и обсуждение

Клинико-демографическая характеристика групп пациентов, выделенных в зависимости от функционального класса ХСН и пола, представлена в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Клинико-демографическая характеристика исследованных групп в зависимости от функционального класса ХСН и пола				
Показатель	Пол	ФК II	ФК III	ФК IV
Возраст, годы ($M \pm m$)	муж.	54,0 \pm 0,8	54,7 \pm 0,7	55,7 \pm 1,1
	жен.	63,2 \pm 0,9*	61,9 \pm 1,0*	63,0 \pm 0,7*
Общий холестерол, ($M \pm m$)	муж.	5,5 \pm 0,2	5,4 \pm 0,3	5,1 \pm 0,3
	жен.	4,9 \pm 0,3	5,4 \pm 0,4	4,9 \pm 0,3
Неблагоприятное течение ХСН (% , n)	муж.	34,8 (8)	31,8 (7)	53,3 (8)
	жен.	58,3 (7)	77,8 (7)*	61,5 (8)
АГ, 2-я степень (% , n)	муж.	39,1 (9)	36,4 (8)	6,7 (1)
	жен.	50,0 (6)	0,0 (0)*	7,7 (1)
АГ, 3-я степень (% , n)	муж.	60,9 (14)	63,6 (14)	93,3 (14)
	жен.	50,0 (6)	100,0 (9)*	92,3 (12)
Стенокардия напряжения II ФК (% , n)	муж.	87,0 (20)	0,0 (0)	0,0 (0)
	жен.	75,0 (9)	11,1 (1)	0,0 (0)
Стенокардия напряжения III ФК (% , n)	муж.	13,0 (3)	68,2 (15)	40,0 (6)
	жен.	25,0 (3)	88,9 (8)	23,1 (3)
Стенокардия напряжения IV ФК (% , n)	муж.	0,0 (0)	31,8 (7)	60,0 (9)
	жен.	0,0 (0)	0,0 (0)	76,9 (10)
П И К С (% , n)	муж.	52,2 (12)	81,8 (18)	73,3 (11)
	жен.	66,7 (8)	77,8 (7)	61,5 (8)
Курение (% , n)	муж.	82,6 (19)	68,2 (15)	93,3 (14)
	жен.	8,3 (1)*	11,1 (1)*	23,1 (3)*

П р и м е ч а н и е. АГ – артериальная гипертония; П И К С – постинфарктный кардиосклероз; * статистическая значимость ($p < 0,05$) различий с подгруппой мужчин.

В контрольной группе уровень sFas-L в крови колебался в ограниченных пределах, составив в среднем ($21,0 \pm 1,1$) пг/мл у мужчин и ($17,1 \pm 0,8$) пг/мл у женщин. Количественный анализ содержания в крови sFas-L у больных ХСН показал, что в исходном состоянии уровень этого медиатора существенно (более чем в 3–7 раз) и высоко статистически значимо ($p = 0,0063$) превышал таковой в контрольной группе. Так, у пациентов с умеренно выраженной ХСН II ФК концентрация sFas-L составила ($71,3 \pm 4,1$) пг/мл у мужчин и ($71,9 \pm 5,2$) пг/мл у женщин, а в группе с более тяжелой ХСН III ФК диагностировалось пятикратное повышение в крови уровня этого маркера, достигавшее ($98,9 \pm 4,0$) пг/мл у мужчин и ($107,5 \pm 4,7$) пг/мл у женщин. У больных с наиболее тяжелым течением ХСН IV ФК уровень sFas-L оказался наивысшим ($p < 0,005$), составив ($122,2 \pm 3,5$) пг/мл у мужчин и ($126,5 \pm 4,5$) пг/мл у женщин.

Содержание в сыворотке крови sFas-L у мужчин группы Б в начале ($107,33 \pm 5,13$) пг/мл и в конце проспективного наблюдения ($131,62 \pm 5,42$) пг/мл значительно превышало соответствующие значения такового в группе с благоприятным течением ХСН (на 24,9%; $p = 0,0015$ и 68,1%; $p < 0,0001$ соответственно) (табл. 2). При этом в группе Б к концу исследования наблюдалось статистически значимое повышение уровня sFas-L (в 1,2 раза) по отношению к исходному уровню ($p = 0,0078$). У женщин существенных различий в уровне экспрессии sFas-L между группами с различным течением ХСН не выявлено.

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа уровня гомоцистеина, эндотелина-1, sFas-L и NT-проBNP в сыворотке крови в зависимости от характера течения ХСН ($M \pm m$)				
Показатель	Пол	Группа А Благоприятное течение ХСН	Группа Б Неблагоприятное течение ХСН	p (У-критерий Манна – Уитни)
Гомоцистеин, мкмоль/л	муж.	$17,59 \pm 0,14$	$21,70 \pm 1,04$	$< 0,0001$
	жен.	$17,82 \pm 0,23$	$22,76 \pm 0,97$	$0,0008$
Эндотелин-1, фмоль/мл	муж.	$0,64 \pm 0,04$	$0,91 \pm 0,06$	$0,0013$
	жен.	$0,70 \pm 0,08$	$0,95 \pm 0,05$	$0,0201$
sFas-L, пг/мл	муж.	$85,94 \pm 4,14$	$107,33 \pm 5,13$	$0,0015$
	жен.	$92,68 \pm 8,93$	$107,36 \pm 5,70$	$0,1766$
NT-проBNP, фмоль/мл	муж.	$357,03 \pm 9,25$	$427,30 \pm 8,52$	$< 0,0001$
	жен.	$354,25 \pm 18,58$	$425,86 \pm 9,86$	$0,0031$

При построении так называемой характеристической кривой (ROC-анализ) была подтверждена высокая значимость исходного уровня sFas-L в прогнозе НССС (ROC-Area \pm S.E. составила $0,71 \pm 0,05$; 95%-й ДИ = $0,60–0,81$; $p = 0,0005$). Установлено, что уровень sFas-L, превышающий 99,9 пг/мл, позволил с наибольшей вероятностью (чувствительность – 69%, специфичность – 63%) прогнозировать НССС у больных ХСН в течение года (табл. 3). В частности,

у пациентов с уровнем sFas-L $\leq 99,1$ пг/мл неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение года развились в 20% (6) случаев, а у больных с sFas-L $> 99,1$ пг/мл таковые регистрировались в три раза чаще ($p = 0,0041$) – 57% (17) случаев. У женщин существенных различий вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года в зависимости от уровня экспрессии sFas-L ($Me = 107,4$ пг/мл) не обнаружено.

Таблица 3

Вероятность развития НССС в течение года в зависимости от уровня маркеров в крови					
Маркер	Уровень в крови	Частота НССС		Чувствительность	Специфичность
		мужчины	женщины		
Гомоцистеин, мкмоль/л	18,7	59% ($p = 0,0026$)	94% ($p = 0,0008$)	71%	90%
	$< 18,7$	21%	39%		
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,65	55% ($p = 0,0067$)	н.д.	84%	65%
	$< 0,65$	19%	н.д.		
NT-проBNP, фмоль/мл	389,0	60% ($p = 0,0013$)	82% ($p = 0,013$)	76%	76%
	$< 389,0$	17%	47%		
sFas-L, пг/мл	99,9	57% ($p = 0,0041$)	н.д.	69%	63%
	$< 99,9$	20%	н.д.		

Анализ уровня гомоцистеина в сыворотке крови в контрольной группе показал незначительные колебания такового, составив в среднем у мужчин ($8,8 \pm 0,7$) и ($7,4 \pm 0,3$) мкмоль/л у женщин. У больных с ХСН II–IV ФК уровень гомоцистеина в плазме крови оказался в 2–3 раза выше по сравнению с контролем независимо от пола. При этом в группе мужчин с ХСН IV ФК отмечалась наиболее выраженное увеличение концентрации гомоцистеина в крови по сравнению со II ФК ($21,5 \pm 1,3$) мкмоль/л против ($17,6 \pm 0,3$) мкмоль/л; $p = 0,0043$.

Анализ ассоциации уровня гомоцистеина в плазме крови с характером течения ХСН показал, что у пациентов с неблагоприятным течением заболевания (группа Б) в начале исследования таковой значительно превышал аналогичный показатель в группе А: на 23,4% у мужчин ($p < 0,0001$) и 27,7% ($p = 0,0008$) у женщин (см. табл. 2).

К концу исследования уровень гомоцистеина у больных ХСН группы Б с неблагоприятным течением заболевания существенно превышал (в 1,2 раза) исходный показатель ($p < 0,01$), составив ($26,12 \pm 0,88$) мкмоль/л у мужчин и ($27,81 \pm 0,63$) мкмоль/л у женщин. У пациентов группы А с благоприятным течением заболевания в динамике отмечалось умеренное снижение концентрации гомоцистеина по сравнению с началом периода наблюдения ($(17,11 \pm 0,11)$ мкмоль/л у мужчин и ($17,52 \pm 0,31$) мкмоль/л у женщин).

Высокие чувствительность и специфичность, установленные в ходе ROC-анализа, позволяют

рассматривать гипергомоцистеинемию в качестве предиктора НССС у больных, перенесших инфаркт миокарда. ROC-Area \pm S.E. для гомотеистеинемии составила $0,86 \pm 0,04$ (95%-й ДИ = $0,79-0,94$; $p < 0,0001$) (см. табл. 3). При этом выявлено, что уровень гомотеистеина $> 18,5$ мкмоль/л позволил с наибольшей точностью (чувствительность – 71%, специфичность – 90%) прогнозировать НССС у больных ХСН. При оценке вероятности развития НССС у больных, содержание в крови гомотеистеина которых было $\leq 18,2$ мкмоль/л, зарегистрировано, что таковые развились в 21% (7) случаев. У больных, уровень данного маркера которых превышал $18,2$ мкмоль/л, НССС в течение года развивались в 1,8 раз чаще ($p = 0,0026$) – у 59% (16) больных.

В контрольной группе содержание в крови эндотелина-1 в среднем было на уровне ($0,3 \pm 0,01$) фмоль/мл у мужчин и ($0,3 \pm 0,03$) фмоль/мл у женщин. У пациентов всех групп (ХСН II–IV ФК) его содержание в крови нарастало пропорционально тяжести ФК ХСН: в группе 1 (ХСН II ФК) концентрация эндотелина-1 почти в два раза превышала таковую в контрольной группе, составив ($0,5 \pm 0,03$) фмоль/мл у мужчин и ($0,6 \pm 0,05$) фмоль/мл у женщин. При наиболее тяжелом течении ХСН (IV ФК) уровень эндотелина-1 достигал ($1,1 \pm 0,1$) фмоль/мл у мужчин и ($1,0 \pm 0,1$) фмоль/мл у женщин, более чем в три раза превышая ($p < 0,0001$) таковой в контрольной группе. Существенные различия в концентрации эндотелина-1 в группах больных ХСН обнаружены только у мужчин II и IV ФК ($p = 0,0002$).

Установлено, что у пациентов в группе Б (неблагоприятное течение) исходный уровень эндотелина-1 в сыворотке крови статистически значимо превышал таковой в группе А: на 42,2% у мужчин ($p = 0,0013$) и 35,7% у женщин ($p = 0,0201$). В динамике 12-месячного проспективного наблюдения у больных в группе Б произошло значимое ($p < 0,01$) повышение экспрессии эндотелина-1 (в 1,22 раза у мужчин и в 1,25 раза у женщин) по отношению к исходному уровню, в то время как у пациентов группы А (благоприятное течение ХСН) уровень активности данного пептида значимо не изменялся.

ROC-анализ показателей чувствительности и специфичности прогнозирования НССС по содержанию в крови эндотелина-1 позволил установить прогностическую значимость данного маркера: ROC-Area \pm S.E. составила $0,76 \pm 0,05$ (95%-й ДИ = $0,66-0,86$; $p < 0,0001$) (см. табл. 3). При этом уровень эндотелина-1 $> 0,65$ фмоль/мл позволил с наибольшей вероятностью (чувствительность – 84%, специфичность – 65%) прогнозировать НССС у больных ХСН.

Оценка вероятности развития НССС у мужчин в зависимости от уровня экспрессии эндотелина-1 показала, что у больных с ХСН, у которых концентрация данного белка в сыворотке крови не превышала $0,6$ фмоль/мл, НССС регистрировались

в 3,5 раза реже ($p = 0,0067$) по сравнению с пациентами, у которых содержание такового было $> 0,6$ фмоль/мл – в 19% (5) и 55% (18) случаев соответственно. У женщин существенных различий вероятности развития НССС в течение года в зависимости от уровня экспрессии эндотелина-1 ($Me = 0,9$ фмоль/мл) не обнаружено.

Уровень NT-proBNP в контрольной группе у мужчин и у женщин был на уровне ($81,8 \pm 9,1$) и ($44,3 \pm 3,3$) фмоль/мл соответственно. У больных ИБС, отягощенной ХСН, содержание NT-proBNP в крови колебалось на более высоком уровне (от ($348,9 \pm 12,2$) фмоль/мл у женщин с ХСН II ФК до ($430,8 \pm 11,5$) фмоль/мл у мужчин с ХСН IV ФК), по своим средним значениям существенно преобладая над таковыми в контрольной группе как у мужчин, так и у женщин. В частности, в группе 1 (ХСН II ФК) – в 4,3 раза ($p = 0,0002$) и 7,9 раза ($p = 0,019$), в группе 2 (ХСН III ФК) – в 4,7 раза ($p < 0,0001$) и 9,7 раза ($p < 0,0001$), в группе 3 (ХСН IV ФК) – в 5,3 раза ($p < 0,0001$) и 9,7 раза ($p < 0,0001$) соответственно. У мужчин с ХСН IV ФК уровень данного пептида был значимо выше по сравнению с показателями у пациентов II ФК ($(430,8 \pm 11,5)$ фмоль/мл и $(354,5 \pm 12,0)$ фмоль/мл соответственно, $p = 0,017$), у женщин данное соотношение составило $(428,1 \pm 17,4)$ фмоль/мл и $(348,9 \pm 12,2)$ фмоль/мл соответственно. В свою очередь у мужчин с ХСН IV ФК концентрация данного пептида умеренно возрастала по сравнению с таковой в группе с ХСН III ФК ($(430,8 \pm 11,5)$ фмоль/мл и $(382,9 \pm 12,1)$ фмоль/мл соответственно).

Анализ ассоциации уровня NT-proBNP с характером течения ХСН показал, что у пациентов с неблагоприятным течением заболевания (группа Б) в начале наблюдения уровень значимо превышал таковой в группе А у мужчин ($427,30 \pm 8,52$) фмоль/мл и $(357,03 \pm 9,25)$ фмоль/мл соответственно, $p < 0,0001$ и женщин ($425,86 \pm 9,86$) фмоль/мл и $(354,25 \pm 18,58)$ фмоль/мл соответственно, $p = 0,0031$) (см. табл. 2). В динамике через 12 мес у больных группы Б отмечалось умеренное увеличение экспрессии NT-proBNP по сравнению с исходным уровнем (н.д.). При благоприятном течении ХСН (группа А) через 12 мес наблюдения существенных изменений в уровне пептида в крови по отношению к исходному периоду наблюдения не произошло.

ROC-анализ показателей чувствительности и специфичности прогнозирования НССС по значениям NT-proBNP и ФВ ЛЖ выявил большую прогностическую значимость биохимического маркера: площадь под кривой (ROC-Area \pm S.E.) для NT-proBNP составила $0,83 \pm 0,04$ (95%-й ДИ = $0,75-0,914$; $p < 0,0001$), для ФВ ЛЖ ROC-Area \pm S.E. = $0,63 \pm 0,06$ (95%-й ДИ = $0,52-0,74$; $p = 0,0325$). Уровень NT-proBNP $> 395,5$ фмоль/мл позволил с наибольшей вероятностью (чувствительность – 76%, специфичность – 76%) прогнозировать наступление НССС у больных ХСН.

По данным анализа вероятности развития НССС (прогрессирование ХСН, повторный ИМ, летальность) у пациентов мужского пола выявлено, что у лиц с уровнем в крови NT-proBNP, не превышающем 389,0 фмоль/мл, НССС регистрировались в 17% (5) случаев, тогда как у больных с уровнем NT-proBNP в сыворотке крови > 389,0 фмоль/мл, таковые наступали в 3,5 раза ($p = 0,0013$) чаще – в 60% (18) случаев. У женщин в группе с уровнем NT-proBNP $\leq 413,0$ фмоль/мл НССС развились у 47% (у 8 из 17) больных ХСН, тогда как при концентрации NT-proBNP > 413,0 фмоль/мл – у 82% (у 14 из 17). Следовательно, вероятность развития НССС у женщин при уровне NT-proBNP > 413,0 фмоль/мл оказалась существенно больше ($p = 0,0413$), чем при концентрации $\leq 413,0$ фмоль/мл.

Метод логистической регрессии достаточно часто используется в клинических исследованиях. Для моделирования в нашем исследовании использовался модуль «Нелинейное оценивание» (nonlinear estimation) с функцией quick logit regression. В результате применения данного метода моделирования были получены логистические модели оценки вероятности наступления НССС в течение 12 мес. Процедура моделирования включала первоначально выбор наиболее значимого предиктора из всех исследованных (табл. 4, 5).

Таблица 4

Результаты ROC-анализа в прогнозе НССС у мужчин с ХСН			
Показатель	ROC-Area \pm S.E	95%-й ДИ	p
MOD 3	0,91 \pm 0,04	0,83–0,99	0,0000
MOD 2	0,90 \pm 0,04	0,81–0,98	0,0000
MOD 1	0,88 \pm 0,05	0,79–0,97	0,0000
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,86 \pm 0,05	0,76–0,96	0,0000
PDGF-AB, пг/мл	0,66 \pm 0,07	0,51–0,80	0,0000
ЛП, мм	0,72 \pm 0,07	0,59–0,85	0,0041
ТГ, ммоль/л	0,51 \pm 0,08	0,36–0,66	0,0432

Примечание. Здесь и в табл. 5: MOD – модель, включающая в себя переменные для анализа; PDGF-AB – тромбоцитарный фактор роста АВ; ЛП – левое предсердие.

Таблица 5

Результаты ROC-анализа в прогнозе НССС у женщин с ХСН			
Показатель	ROC-Area \pm S.E.	95% ДИ	p
MOD 3	0,93 \pm 0,04	0,85–1,01	0,0000
MOD 2	0,91 \pm 0,06	0,80–1,02	0,0001
MOD 1	0,89 \pm 0,06	0,78–1,01	0,0002
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,85 \pm 0,06	0,73–0,98	0,0008
TNF- α , пг/мл	0,63 \pm 0,10	0,44–0,83	0,2072
ЛП, мм	0,47 \pm 0,10	0,27–0,67	0,7869
Креатинин, ммоль/л	0,38 \pm 0,10	0,19–0,57	0,2488

Для мужчин им оказался уровень гомоцистеина в сыворотке крови ($\chi^2 = 32,222$; $p < 0,0000001$). Затем методом пошагового включения (forward stepwise) был выбран второй предиктор – концентра-

ция в сыворотке крови PDGF-AB. Модель (MOD 1), включающая в себя эти две переменные, обладала более высокой статистической значимостью по сравнению с монопараметрической ($\chi^2 = 35,376$; $p < 0,0000001$). Перебор остальных независимых переменных позволил включить еще диаметр левого предсердия (MOD 2; $\chi^2 = 38,527$; $p < 0,0000001$) и триглицериды. Окончательные значения статистической значимости модели оценки вероятности наступления неблагоприятных событий в течение 12 мес наблюдения (MOD 3), включающую указанные предикторы, характеризуется $\chi^2 = 40,871$; $p < 0,0000001$.

Для женщин наиболее значимым предиктором также оказалась гомоцистеинемия ($\chi^2 = 16,331$; $p = 0,00007$). Затем методом forward stepwise был выбран второй предиктор – уровень в сыворотке крови TNF- α . Модель, включающая в себя эти две переменные, обладала более высокой статистической значимостью по сравнению с монопараметрической ($\chi^2 = 20,068$; $p = 0,00006$). Поиск среди остальных независимых переменных позволил включить еще диаметр ЛП и содержание креатинина в крови. Окончательные значения статистической значимости модели оценки вероятности наступления НССС в течение 12 мес для женщин, включающую указанные предикторы, характеризуется $\chi^2 = 25,155$; $p = 0,000047$. Таким образом, были получены формулы для расчета индивидуальных значений интегрального показателя вероятности наступления НССС для мужчин и женщин:

$$Y_{(\text{муж.})} = -43,35 + 2,34 \times \text{гомоцистеин (мкмоль/л)} - 0,06 \times \text{PDGF-AB (пг/мл)} + 0,15 \times \text{ЛП (мм)} - 1,15 \times \text{ТГ (ммоль/л)}.$$

$$Y_{(\text{жен.})} = -31,45 + 2,97 \times \text{гомоцистеин (мкмоль/л)} - 0,56 \times \text{TNF-}\alpha \text{ (пг/мл)} - 0,20 \times \text{ЛП (мм)} - 0,11 \times \text{креатинин (ммоль/л)}.$$

Результаты настоящего исследования, касающиеся большей точности многомаркерной стратегии стратификации риска НССС больных ХСН, в целом согласуются с данными, полученными в ряде хорошо организованных пилотных исследований [28, 29].

Заключение

Таким образом, предикторами НССС у мужчин с ИБС являются повышенная экспрессия гомоцистеина, NT-proBNP, sFas-лиганда и эндотелина-1, а у женщин с ИБС – гипергомоцистеинемия, повышенное содержание в сыворотке крови NT-proBNP и эндотелина-1. Многомаркерная панель, включающая сывороточный уровень гомоцистеина, PDGF-AB, ТГ и размера ЛП у мужчин, а также сывороточный уровень гомоцистеина, TNF- α , креатинина и размера ЛП у женщин, по своей прогностической значимости превосходит информативность каждого из указанных маркеров НССС, рассматриваемых в отдельности.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Eltyeb A., Graham S. Apoptosis in chronic heart failure // *Cardiology*. 2007. V. 114 (3). P. 375 – 379. doi:10.1016/j.ij-card.2005.11.073
2. Xiao J., She Q., Wang Y. et al. Effect of allopurinol on cardiomyocyte apoptosis in rats after myocardial infarction // *Eur. J. of Heart Failure*. 2009. V. 11, № 1. P. 20–27. doi.org/10.1093/eurjhf/hfn003
3. Lockshin R.A., Zakeri Z. Caspase-independent cell deaths // *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2002. V. 14. P. 727–733. doi.org/10.1016/s0955-0674(02)00383-6
4. Хлапов А.П., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мустафина Л.Р., Штулин В.М., Новицкий В.В. Роль апоптоза кардиомиоцитов в механизмах ишемического ремоделирования миокарда // *Бюллетень сибирской медицины*. 2008. Т. 7, № 3. С. 33–37.
5. Stephanou A., Scarabelli T.M., Brar B.K. et al. Induction of apoptosis and Fas receptor/Fas ligand expression by ischemia/reperfusion in cardiac myocytes requires serine 727 of the STAT-1 transcription factor but not tyrosine 701 // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. P. 28340–28347. doi.org/10.1074/jbc.m101177200
6. Adam-Klages S., Adam D., Weigmann K. et al. FAN, a novel WD-repeat protein, couples the p55 TNF-receptor to neutral sphingomyelinase // *Cell* 1996. V. 86. P. 937–947. doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80169-5
7. Gang L., Huhua L., Liangming W. Serum levels of soluble Fas ligand and soluble Fas receptor in patients with chronic congestive heart failure // *Clin. Med. Sci. J.* 2002. V. 17 (4). P. 258.
8. Atasoy P., Bozdogan O., Erekul S. et al. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium // *Gynecologic Oncology*. 2003. V. 91 (2). P. 309–317. doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00411-6
9. Соболева Е.В. Гомоцистеинемия и ремоделирование артерий у больных хроническими формами ИБС: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2007. 26 с.
10. Okubo S., Tanabe Y., Takeda K. et al. Ischemic preconditioning and morphine attenuate myocardial apoptosis and infarction after ischemiareperfusion in rabbits: role of delta-opioid receptor // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. V. 287. P. H1786–H1791. doi.org/10.1152/ajpheart.01143.2003
11. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Калюжин В.В., Тарасов Н.И. и др. Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста VEGF, PDGF-AB, FGFbasic, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 и липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 // *Сибирский медицинский журнал*. 2015. Т. 30, № 2. С. 50–60.
12. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В. К вопросу об ишемической дисфункции миокарда // *Бюллетень сибирской медицины*. 2014. Т. 13, № 6. С. 57–71.
13. Kasama S., Furuya M., Toyama T. et al. Effect of atrial natriuretic peptide on left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction // *European Heart Journal*. 2008. V. 29 (12). P. 1485–1494. doi.org/10.1093/eurheartj/ehn206
14. Denus S., Pharand C., Williamson D. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure // *Chest*. 2004. V. 125. P. 652–668. doi.org/10.1378/chest.125.2.652
15. Bay M., Kirk V., Parner J. et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function // *Heart*. 2003. V. 89. P. 150–154. doi.org/10.1136/heart.89.2.150
16. O'Donoghue M., Chen A., Baggish A.L. et al. The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study // *J. Card. Fail.* 2005. V. 11 (Suppl. 5). P. 9–14. doi.org/10.1016/j.cardfail.2005.04.011
17. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Вечерский Ю.Ю., Хлапов А.П., Колесников Р.Н. Диастола сердца. Физиология и клиническая патофизиология. Томск: Изд-во ТПУ, 2007. 212 с.
18. Horio T. Heart failure and circulatory peptides // *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 2005. V. 94. P. 201–207.
19. Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы // *Журнал сердечная недостаточность*. 2002. Т. 3, № 1. С. 22–25.
20. Кошкина Д.Е., Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Терещенко С.Н. Роль маркеров органного повреждения у больных ХСН // *Кардиология*. 2014. Т. 55, № 1. С. 33–37.
21. Xiao J., She Q., Wang Y. et al. Effect of allopurinol on cardiomyocyte apoptosis in rats after myocardial infarction // *Eur. J. of Heart Failure*. 2009. V. 11, № 1. P. 20–27. doi.org/10.1093/eurjhf/hfn003
22. Han H., Long H., Wang H. et al. Progressive apoptotic cell death triggered by transient oxidative insult in H9c2 rat ventricular cells: a novel pattern of apoptosis and the mechanisms // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. V. 286. P. H2169–H2182. doi.org/10.1152/ajpheart.00199.2003
23. Sabbah H.N. Apoptotic cell death in heart failure // *Cardiovasc. Res.* 2000. V. 45. P. 704–712. doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00348-x
24. Тепляков А.Т., Попов С.В., Калюжин В.В., Гарганеева А.А., Курлов И.О., Нилогов В.Л., Рыбальченко Е.В., Шилов С.И. Оценка влияния карведилола, атенолола и их комбинации с фозиноприлом на вариабельность ритма сердца, клинико-функциональный статус и качество жизни больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка // *Терапевтический архив*. 2004. Т. 76, № 9. С. 62–65.
25. Tarone G., Balligand J.L., Bauersachs J., Clerk A. et al. 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 // *Eur. J. Heart Fail.* 2014. V. 16 (5). P. 494–508. doi: 10.1002/ejhf.62.
26. Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Терапия под контролем NT-proBNP снижает риск смерти и частоту

- госпитализаций у больных после декомпенсации сердечной недостаточности // Журнал сердечная недостаточность. 2015. Т. 16, № 4 (91). С. 204–217.
27. Ueland T., Gullestad L., Nymo S.H., Yndestad A., Aukrust P., Askevold E.T. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure // Clin. Chim. Acta. 2015. V. 443. P. 71–77. doi: 10.1016/j.cca.2014.09.001.
28. Протасов В.Н., Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Нарусов О.Ю., Терещенко С.Н. Использование современных биомаркеров в стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью // Кардиологический вестник. 2014. № 4. С. 100–107.
29. de Antonio M., Lupon J., Galan A., Vila J., Urrutia A., Bayes-Genis A. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure // Am. Heart J. 2012. V. 163 (5). P. 821–828. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.004.

Поступила в редакцию 12.01.2016 г.

Утверждена к печати 25.01.2016 г.

Тепляков Александр Трофимович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии, заслуженный деятель науки РФ (г. Томск).

Гракова Елена Викторовна (✉) – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии (г. Томск).

Березикова Екатерина Николаевна – д-р мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики НГМУ (г. Новосибирск).

Шилов Сергей Николаевич – д-р мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии НГМУ (г. Новосибирск).

Копьева Кристина Васильевна – очный аспирант отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии (г. Томск).

Калюжин Вадим Витальевич – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

✉Гракова Елена Викторовна, e-mail: gev@cardio-tomsk.ru

НИИ кардиологии, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; СибГМУ, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; НГМУ, 630021, г. Новосибирск, Красный пр., 52.

EARLY MARKERS OF PROGRESSION OF HEART FAILURE AND APOPTOSIS: THEIR ROLE IN PREDICTING THE RISK OF ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH PRIOR MYOCARDIAL INFARCTION

Teplyakov A.T.¹, E.V. Grakova E.V.¹, Berezikova E.N.², Shilov S.N.², Kopeva K.V.¹, Kalyuzhin V.V.³

¹ *Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation*

² *Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation*

³ *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To study the interrelation between hyperhomocysteinemia, the expression of endothelin-1, Fas-ligand (Fas-L), atrial natriuretic peptide (NT-proBNP) and the severity and course of chronic heart failure (CHF) in patients with coronary heart disease (CHD) during the 12-month prospective study to develop forecasting models of the probability of adverse cardiovascular events depending on gender. **Materials and methods.** The study included 94 patients with CHF. The control group included 32 people who did not have cardiovascular disorders. At baseline and after 12 months of observation in the blood serum levels of sFas-L, homocysteine, endothelin-1 and NT-proBNP were measured by enzyme-linked immunosorbent solid phase assay. **Results.** It is established that predictors of adverse cardiovascular events in men with coronary artery disease are elevated serum levels of homocysteine, the increased expression of NT-proBNP, platelet-derived growth factor AB (PDGF-AB) associated with the size of the left atrium and hypertriglyceridemia when in women are hyperhomocysteinemia with increased expression of NT-proBNP, and TNF- α , as well as the enlarged size of the left atrium and hypercreatininemia. The most informative indicators of prognosis of cardiovascular complications in patients with CHF are homocysteinemia and the level of NT-proBNP. **Conclusion.** It is established that there is the interrelation between hyperhomocysteinemia, elevated levels of endothelin-1, Fas-L and NT-proBNP in the blood serum with the severity and course of CHF in patients

with coronary artery disease. Proposed individual values of the integral index of the probability of occurrence of adverse cardiovascular events for men and women that provides the innovative approach to personalize preventive treatment of these patients.

KEY WORDS: ischemic heart disease; chronic heart failure; early markers of progression; apoptosis of cardiomyocytes.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 37–46

References

1. Eltyeb A., Graham S. Apoptosis in chronic heart failure. *Cardiology*, 2007, vol. 114 (3), pp. 375–379. doi:10.1016/j.ijcard.2005.11.073
2. Xiao J., She Q., Wang Y. et al. Effect of allopurinol on cardiomyocyte apoptosis in rats after myocardial infarction. *Eur. J. of Heart Failure*, 2009, vol. 11, no. 1, pp. 20–27. doi.org/10.1093/eurjhf/hfn003
3. Lockshin R.A., Zakeri Z. Caspase-independent cell deaths. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 2002, vol. 14, pp. 727–733. doi.org/10.1016/s0955-0674(02)00383-6
4. Khlapov A.P., Vechersky Yu.Yu., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Mustafina L.R., Shipulin V.M., Novitsky V.V. Rol' apoptoza kardiomiocitov v mehanizmah ishemicheskogo remodelirovaniya miokarda [The role of cardiomyocyte apoptosis in mechanisms of ischemic myocardial remodeling] // *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2008, vol. 7, no. 3, pp. 33–37 (in Russian).
5. Stephanou A., Scarabelli T.M., Brar B.K. et al. Induction of apoptosis and Fas receptor/Fas ligand expression by ischemia/reperfusion in cardiac myocytes requires serine 727 of the STAT-1 transcription factor but not tyrosine 701. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, pp. 28340–28347. doi.org/10.1074/jbc.m101177200
6. Adam-Klages S., Adam D., Weigmann K. et al. FAN, a novel WD-repeat protein, couples the p55 TNF-receptor to neutral sphingomyelinase. *Cell*, 1996, vol. 86, pp. 937–947. doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80169-5
7. Gang L., Huhua L., Liangming W. Serum levels of soluble Fas ligand and soluble Fas receptor in patients with chronic congestive heart failure. *Clin. Med. Sci. J.*, 2002, vol. 17 (4), pp. 258.
8. Atasoy P., Bozdogan O., Ereku S. et al. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *Gynecologic Oncology*, 2003, vol. 91 (2), pp. 309–317. doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00411-6
9. Soboleva E.V. Gomocisteinemiya i remodelirovanie arterij u bol'nyh hronicheskimi formami IBS. *Avtoref. dis. kand. med. nauk.* [Homocysteinemia and remodeling of arteries in patients with chronic forms of coronary heart disease. Diss. cand. med. sci.]. Samara, 2007. 26 p. (in Russian).
10. Okubo S., Tanabe Y., Takeda K. et al. Ischemic preconditioning and morphine attenuate myocardial apoptosis and infarction after ischemiareperfusion in rabbits: role of delta-opioid receptor. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2004, vol. 287, pp. H1786–H1791. doi.org/10.1152/ajpheart.01143.2003
11. Teplyakov A.T., Grakova E.V., Kalyuzhin V.V., Tarasov N.I. et al. Pushnikova E.Yu., Andrianova A.V., Sinkova M.N., Isakov L.K. Novye vozmozhnosti v diagnostike dekompenirovannoj serdechnoj nedostatochnosti: klinicheskoe znachenie faktorov rosta VEGF, PDGF-AB, FGFbasic, tkanevogo ingibitora matriksnyh metalloproteinaz 1 i lipoproteinassociirovannoj fosfolipazy A2 [New opportunities for acute decompensated heart failure diagnostics and clinical value of growth factors: VEGF, PDGF-AB, FGFbasic, tissue inhibitor of metalloproteinase 1 and lipoprotein-associated phospholipase A2]. *Sibirskij medicinskij zhurnal (g. Tomsk)*, 2015, vol. 30, no. 2, pp. 50–60 (in Russian).
12. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Bespalova I.D., Kalyuzhina Ye.V. K voprosu ob ishemicheskoy disfunkcii miokarda [Toward the question of ischemic myocardial dysfunction]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2014, vol. 13, no. 6, pp. 57–71 (in Russian).
13. Kasama S., Furuya M., Toyama T. et al. Effect of atrial natriuretic peptide on left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 2008, vol. 29 (12), pp. 1485–1494. doi.org/10.1093/eurheartj/ehn206
14. Denus S., Pharand C., Williamson D. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure. *Chest*, 2004, vol. 125, pp. 652–668. doi.org/10.1378/chest.125.2.652
15. Bay M., Kirk V., Parner J. et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart*, 2003, vol. 89, pp. 150–154. doi.org/10.1136/heart.89.2.150
16. O'Donoghue M., Chen A., Baggish A.L. et al. The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J. Card. Fail.*, 2005, vol. 11 (Suppl. 5), pp. 9–14. doi.org/10.1016/j.cardfail.2005.04.011
17. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Ryazantseva N.V., Vechersky Y.Y., Khlapov A.P., Kolesnikov R.N. Diastola serdca. Fiziologija i klinicheskaja patofiziologija [Diastole of the heart. Physiology and clinical pathophysiology]. Tomsk, TPU Publ., 2007. 212 p. (in Russian).
18. Horio T. Heart failure and circulatory peptides. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*, 2005, vol. 94, pp. 201–207.
19. Karpov Yu.A. Rol' nejrogumoral'nyh sistem v razviti i progressirovani hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti: jendotelial'nye faktory [The role of neuroendocrine systems in the development and progression of chronic heart failure: endothelial factors]. *Serdechnaya nedostatochnost'*, 2002, vol. 3, no. 1, pp. 22–25 (in Russian).
20. Koshkina D.E., Skvorcov A.A., Protasov V.N., Narusov O.Ju., Tereshhenko S.N. Rol' markerov organogo povrezhdeniya u bol'nyh HSN [The role of markers of organ damage in patients with CHF]. *Kardiologiya*, 2014, vol. 55, no. 1, pp. 33–37 (in Russian).

21. Xiao J., She Q., Wang Y. et al. Effect of allopurinol on cardiomyocyte apoptosis in rats after myocardial infarction. *Eur. J. of Heart Failure*, 2009, vol. 11, no. 1, pp. 20–27. doi.org/10.1093/eurjhf/hfn003
22. Han H., Long H., Wang H. et al. Progressive apoptotic cell death triggered by transient oxidative insult in H9c2 rat ventricular cells: a novel pattern of apoptosis and the mechanisms. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2004, vol. 286, pp. H2169–H2182. doi.org/10.1152/ajpheart.00199.2003
23. Sabbah H.N. Apoptotic cell death in heart failure. *Cardiovasc. Res.*, 2000, vol. 45, pp. 704–712. doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00348-x
24. Teplyakov A.T., Popov S.V., Kalyuzhin V.V., Garganeva A.A., Kurlov I.O., Nilogov V.L., Rybalchenko E.V., Shilov S.N. Ocenka vlijanija karvedilola, atenolola i ih kombinacii s fozinoprilom na variabel'nost' ritma serdca, kliniko-funkcional'nyj status i kachestvo zhizni bol'nyh s postinfarktnoj disfunkciej levogo zheludochka [Effects of carvedilol, atenolol and their combination with fozinopril on cardiac rhythm variability, clinicofunctional status and quality of life in patients with postinfarction left ventricular dysfunction]. *Terapevticheskij arkhiv*, 2004, vol. 76, no. 9, pp. 62–65 (in Russian).
25. Tarone G., Balligand J.L., Bauersachs J., Clerk A. et al. 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. *Eur. J. Heart Fail.*, 2014, vol. 16(5), pp. 494–508. doi: 10.1002/ejhf.62.
26. Skvortsov A.A., Koshkin D.E., Protasov V.N., Narusov O.Yu., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. Terapija pod kontrolem NT-proBNP snizhaet risk smerti i chastotu gospitalizacij u bol'nyh posle dekompensacii serdechnoj nedostatochnosti [Therapy under the control of NT-proBNP reduces the risk of death and frequency of hospitalizations in patients after decompensation of heart failure]. *Serdechnaya nedostatochnost'*, 2015, vol. 16, no. 4 (91), pp. 204–217 (in Russian).
27. Ueland T., Gullestad L., Nymo S.H., Yndestad A., Aukrust P., Askevold E.T. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure. *Clin. Chim. Acta.*, 2015, vol. 443, pp. 71–77. doi: 10.1016/j.cca.2014.09.001.
28. Protasov V.N., Skvortsov A.A., Koshkin D.E., Marusov O.Yu., Tereshchenko S.N. Ispol'zovanie sovremennyh biomarkerov v stratifikacii riska pacientov s serdechnoj nedostatochnost'ju [The use of modern biomarkers in the risk stratification of patients with heart failure]. *Kardiologicheskij vestnik*, 2014, no. 4, pp. 100–107 (in Russian).
29. de Antonio M., Lupon J., Galan A., Vila J., Urrutia A., Bayes-Genis A. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure. *Am. Heart J.*, 2012, vol. 163(5), pp. 821–828. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.004.

Teplyakov Aleksandr T., Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Grakova Elena V. (✉), Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Berezikova Ekaterina N., Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation.

Shilov Sergey N., Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation.

Kopeva Christina V., Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Kalyuzhin Vadim V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Grakova Elena V.**, e-mail: gev@cardio-tomsk.ru