

УДК 616-07:616.12-008.46

**А.Е. Березин, А.А. Кремзер**

Запорожский государственный медицинский университет

# Влияние инсулинорезистентности на циркулирующий уровень проангиогенных эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

## АННОТАЦИЯ

Цель исследования – оценить связь между инсулинорезистентностью (ИР) и содержанием проангиогенных эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) с фенотипами CD45<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup> и CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup>Tie2<sup>+</sup> у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 300 пациентов в возрасте от 48 до 62 лет с документированной ишемической болезнью сердца и ХСН. Резистентность к инсулину верифицировали по модели оценки гомеостаза (НОМА-IR). Содержание ЭПК было установлено методом проточной цитофлуориметрии.

**Результаты.** Содержание циркулирующих ЭПК оказалось достоверно ниже у больных с ХСН в сочетании с ИР, чем у пациентов без ИР. Наиболее значимыми предикторами снижения содержания ЭПК с фенотипами CD45<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup> были NT-про-мозговой натрийуретический пептид (NT-про-МНУП), фракция выброса левого желудочка, функциональный класс ХСН.

**Вывод.** Инсулинорезистентность может быть дополнительным фактором, способствующим снижению циркулирующего уровня проангиогенных ЭПК у пациентов с ишемической ХСН.

Результаты исследования впервые представлены на 15-м Европейском конгрессе эндокринологов (Копенгаген, Дания, 27.04–01.05.2013 г.).

### *Ключевые слова:*

*инсулинорезистентность, эндотелиальные прогениторные клетки, хроническая сердечная недостаточность.*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сохраняет свои позиции как фатальная стадия кардиоваскулярных заболеваний. Ишемическая ХСН рассматривается как результат дезадаптивного кардиоваскулярного ремоделирования, в котором важную роль играет напряженность эндогенных репаративных механизмов [8]. Последние неразрывно связаны с многочисленными факторами кардиоваскулярного риска, такими как сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, артериальная гипертензия (АГ) [4]. Ранее предполагалось, что резистентность тканей к инсулину можно рассматривать

в качестве одного из факторов, приводящих к появлению эндотелиальной дисфункции и ХСН в когорте лиц с сахарным диабетом 2-го типа. Впоследствии оказалось, что инсулинорезистентность (ИР) может быть обнаружена у больных с ХСН до появления метаболических коморбидных состояний [2]. Однако принципиальные механизмы, связывающие ИР, напряженность эндогенных репаративных процессов и формирование ХСН, не вполне ясны. В проведенных исследованиях установлена существенная роль циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) в патогенезе ХСН [1, 5, 6]. Показано, что

ЭПК обладают высоким репаративным потенциалом, модулируют эндотелизацию фрагментов васкулярного повреждения, способствуют ремоделированию внеклеточного матрикса, опосредуют неоангиогенез и поддерживают механические качества эндотелия артерий [10]. Мобилизация ЭПК из костного мозга и периферического тканевого депо регулируется широким спектром факторов роста, цитокинов, нейрогормонов, микро-РНК, гликопептидов, продуктов оксидантного стресса и сигнальных молекул. Однако не все ЭПК эквивалентны по своей проангиогенной активности и предикторной диагностической ценности для пациентов с различными кардиоваскулярными заболеваниями [10]. Установлено, что субпопуляция CD34+ЭПК коэкспрессирующих антигены VEGFR-2<sup>+</sup> (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2), CD133<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup> и Tie2<sup>+</sup> обладает наиболее мощной ангиопоэтической способностью, а снижение циркулирующего пула CD34<sup>+</sup> и CD14<sup>+</sup> ЭПК рассматривается как независимый кардиоваскулярный фактор риска [10]. Вместе с тем внутренние механизмы, лежащие в основе снижения циркулирующего пула проангиогенных ЭПК, не в полной мере установлены.

Цель данного исследования – оценить связь между ИР и содержанием проангиогенных ЭПК с фенотипами CD45-CD34<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup> и CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup>Tie2<sup>+</sup> у больных с ХСН ишемического генеза.

### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 300 пациентов в возрасте 48–62 лет с ХСН и документированной ИБС. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. С целью верификации ишемической природы ХСН пациентам проводили мультиспиральную компьютерную томографию-ангиографию (МСКТА) и/или ангиографическое исследование. Оценку внутрисердечной кардиогемодинамики осуществляли с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятому методу на аппарате ACUSON X300 (SIEMENS, Германия) в В-режиме эхолокации и режиме тканевой доплерографии из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчиком P5 MHz.

Инсулинорезистентность оценивали путем расчета индекса HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistance) по формуле:

$$\text{HOMA-IR} (\text{ммоль/л} \times \text{мкЕд/мл}) = \frac{\text{глюкоза натощак} (\text{ммоль/л}) \times \text{инсулин натощак} (\text{мкЕд/мл})}{22,5}$$

Резистентность к инсулину определялась как индекс HOMA-IR, превышающий 2,77 ммоль/л×мкЕд/мл. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) вычисляли с использованием формулы MDRD-6.

Содержание NT-pro-MHUP определяли иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы R&D Systems. Уровень высокочувствительного С-реактивного протеина измеряли нефелометрическим методом на аппарате «AU640 Analyzer» (Olympus Diagnostic Systems Group, Япония); концентрацию общего холесте-

рина (ХС) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – ферментативным методом на аппарате «AU640 Analyzer» (Olympus Diagnostic Systems Group, Япония).

Фенотипирование популяций ЭПК осуществлялось методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител, меченных флуорохромами FITC (флуоресцеин изотиоцианат) или двойной меткой FITC/PE (фикоэритрин) (BD Biosciences, США), к антигенам CD45, CD34, CD14, Tie2 и CD309(VEGFR2) по методологии High-Definition Fluorescence Activated Cell Sorter с обязательным удалением эритроцитов лизирующим буфером в соответствии с протоколом гейтирования ISHAGE. Для каждой из проб анализировалось 500 тыс. событий. Циркулирующие ЭПК определялись как CD45-CD34<sup>+</sup>. Для идентификации субпопуляций ЭПК, коэкспрессирующих антигены CD14, дополнительно определяли антигены CD309(VEGFR2) и Tie2.

Статистическую обработку результатов проводили в системе SPSS для Windows, версия 20 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Все данные были представлены как средняя (M) и ошибка средней ( $\pm m$ ) или 95% доверительный интервал (ДИ); медиана (Me) и межквартильный интервал. При сравнении групп больных по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Потенциальные факторы, которые могли бы быть связаны с концентрацией циркулирующих ЭПК, первоначально были определены с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а затем все идентифицированные факторы с уровнем  $p < 0,1$  были дополнительно изучены в многофакторном дисперсионном анализе. Величина отношения шансов (ОШ), индекс Wald  $\chi^2$  и 95% ДИ были рассчитаны для всех независимых предикторов снижения концентрации циркулирующих ЭПК. Результаты считались достоверными при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 представлена общая характеристика пациентов, включенных в исследование. В зависимости от величины индекса HOMA-IR (более или менее 2,77 ммоль/л×мкЕд/мл) все пациенты были распределены на две когорты с ИР (n=171) и без ИР (n=129). Как видно из табл. 1, пациенты обеих когорт сопоставимы по своим возрастным и гендерным особенностям. Кардиоваскулярные факторы риска, такие как приверженность к курению, АГ, дислипидемия, были идентифицированы в сопоставимых пропорциях у пациентов обеих когорт. Не было получено статистически значимых различий между обеими когортами пациентов в отношении СКФ, содержания общего холестерина, ЛПВП. Вместе с тем частота встречаемости ожирения у пациентов с ИР была достоверно выше, чем у лиц без ИР. У больных с ХСН и ИР содержание HbA1c, глюкозы и инсулина натощак, hs-CRP, ЛПНП, NT-pro-MHUP было достоверно выше, чем у лиц

Таблиця 1

## Общая характеристика пациентов с ХСН, включенных в исследование

Показатель	Вся когорта больных с ХСН (n=300)	Больные ХСН без ИР (n=129)	Больные ХСН с ИР (n=171)	p
Возраст, лет	59,50±7,30	57,90±8,10	60,30±6,33	0,26
Мужчины, n (%)	186 (62,0%)	77 (59,7%)	109 (63,7)	0,23
Приверженность к курению, 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 NYHA, n (%)	76 (25,3%)	34 (26,4%)	42 (24,5%)	0,62
ФК II ХСН NYHA, n (%)	74 (24,7%)	32 (24,8%)	42 (24,6%)	0,63
ФК III ХСН NYHA, n (%)	98 (32,7%)	45 (34,9%)	53 (31,0%)	0,60
ФК IV ХСН NYHA, n (%)	52 (17,3%)	18 (13,9%)	34 (19,9%)	0,12
Дислипидемия, n (%)	143 (47,7%)	58 (45,0%)	85 (49,7%)	0,36
Ожирение, n (%)	122 (40,7%)	44 (34,1%)	78 (45,6%)	0,042
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,2 (95% ДИ 22,0–27,9)	23,07 (95% ДИ 22,3–25,7)	25,99 (95% ДИ 23,5–28,6)	0,054
СКФ, мл/мин·1,73 м <sup>2</sup>	85,2 (95% ДИ 70,3–112,5)	82,8 (95% ДИ 71,5–103,1)	87,4 (95% ДИ 73,5–110,1)	0,24
НbA1c, %	5,8 (95% ДИ 4,3–6,3)	5,5 (95% ДИ 4,7–6,1)	6,1 (95% ДИ 5,4–6,5)	0,012
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,10 (95% ДИ 3,4–6,1)	4,97 (95% ДИ 4,87–5,07)	5,47 (95% ДИ 5,14–6,0)	0,001
Инсулин, мкЕд/мл	13,12 (95% ДИ 12,22–14,01)	10,41 (95% ДИ 9,92–10,91)	15,15 (95% ДИ 13,69–16,62)	0,016
НОМА-IR, ммоль/л×мкЕд/мл	3,16 (95% ДИ 2,93–3,38)	2,25 (95% ДИ 2,19–2,31)	3,83 (95% ДИ 3,47–4,20)	0,006
Креатинин, мкмоль/л	74,9 (95% ДИ 65,1–90,3)	72,6 (95% ДИ 69,31–88,1)	78,6 (95% ДИ 70,2–89,1)	0,52
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (95% ДИ 4,2–5,8)	4,9 (95% ДИ 4,1–5,3)	5,2 (95% ДИ 4,5–5,7)	0,21
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,02 (95% ДИ 2,80–3,90)	3,00 (95% ДИ 2,82–3,75)	3,11 (95% ДИ 2,86–3,82)	0,044
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,88 (95% ДИ 0,82–0,97)	0,91 (95% ДИ 0,86–0,95)	0,86 (95% ДИ 0,83–0,92)	0,24
NT-pro-MHUP, пг/мл	1533,6 (95% ДИ 644,5–2560,6)	1066,9 (95% ДИ 910,3–1223,6)	1480,5 (95% ДИ 1310,4–1650,7)	0,001
hs-CRP, мг/л	7,34 (95% ДИ 6,77–7,95)	7,11 (95% ДИ 6,38–7,84)	7,51 (95% ДИ 6,68–8,33)	0,016
Систолическое АД, мм рт. ст.	129±4	131±6	129±5	0,52
Диастолическое АД, мм рт. ст.	77±5	78±4	77±6	0,48
ЧСС, в 1 мин	76±6	75±4	77±6	0,54
ФВ ЛЖ, %	46,07±0,73	48,62±1,04	44,15±0,98	0,002
E/Am, Ед.	16,6±0,94	16,1±0,61	17,2±0,55	0,058
E/Em, Ед.	16,6±1,00	16,0±0,68	16,7±0,66	0,44

**Примечание.** Здесь и в табл. 4: ДИ – доверительный интервал; АД – артериальное давление, ФК – функциональный класс по NYHA, АГ – артериальная гипертензия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, НbA1c – гликолизированный гемоглобин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ИМТ – индекс массы тела, MHUP – мозговой натрийуретический пептид, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, hs-CRP – высокочувствительный С-реактивный протеин, Em – ранняя диастолическая миокардиальная скорость, НОМА-IR – homeostasis model assessment for insulin resistance, Am – поздняя диастолическая миокардиальная скорость, E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ. Категориальные переменные представлены как количество случаев (n) и удельный вес (%).

без ИР. Основные показатели гемодинамики, такие как АД, ЧСС, E/Em, за исключением E/Am и ФВ ЛЖ в обеих когортах больных носили сопоставимый характер.

Все пациенты получали рекомендованное лечение с использованием ИАПФ или АРА (табл. 2). Бета-адреноблокаторы и ивабрадин чаще назначали пациентам с ИР, чем без нее (p=0,016). Пропорция больных, получавших

лечение антагонистами минералокортикоидных рецепторов, петлевыми диуретиками, ацетилсалициловой кислотой и статинами, в обеих когортах обследованных лиц носила сопоставимый характер.

В табл. 3 представлены данные о распределении различных фенотипов CD34+ЭПК у обследованных лиц. Как видно из данных этой таблицы, содержание цирку-

Таблиця 2

## Особенности фармакотерапевтической стратегии у пациентов с ХСН, включенных в исследование

Показатель	Вся когорта больных с ХСН (n=300)	Больные с ХСН без ИР (n=129)	Больные с ХСН и ИР (n=171)	p
ИАПФ или АРА, n (%)	300 (100%)	129 (100%)	171 (100%)	–
Бета-адреноблокаторы, n (%)	237 (79,0%)	88 (68,21%)	149 (87,1)	0,016
Ивабрадин, n (%)	89 (29,7%)	26 (20,2%)	63 (36,8%)	0,026
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	83 (27,7%)	33 (25,6%)	50 (29,2%)	0,14
Петлевые диуретики, n (%)	251 (83,7%)	109 (84,5%)	142 (83,0%)	0,48
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	278 (92,7%)	117 (90,7%)	161 (94,2%)	0,23
Другие антиагреганты, n (%)	22 (7,3%)	12 (9,3%)	10 (5,8%)	0,046
Статины, n (%)	143 (47,7%)	58 (45,0%)	85 (49,7%)	0,36

**Примечание:** ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Таблиця 3

## Фенотипы ЭПК у пациентов с ХСН

Фенотипы ЭПК	Вся когорта больных с ХСН (n=300)	Больные с ХСН без ИР (n=129)	Больные с ХСН и ИР (n=171)	p
CD45 <sup>+</sup> CD34 <sup>++</sup> ·10 <sup>-4</sup> , %	1,41 (1,35–1,47)	1,58 (1,47–1,69)	1,28 (1,21–1,35)	0,001
CD45 <sup>+</sup> CD34 <sup>+</sup> ·10 <sup>-4</sup> , %	0,79 (0,75–0,82)	0,89 (0,83–0,95)	0,71 (0,66–0,75)	0,001
CD14 <sup>+</sup> CD309 <sup>+</sup> ·10 <sup>-4</sup> , %	30,22 (27,42–33,01)	36,02 (31,02–41,00)	25,81 (22,81–28,84)	0,001
CD14 <sup>+</sup> CD309 <sup>+</sup> Tie2 <sup>+</sup> ·10 <sup>-4</sup> , %	0,20 (0,19–0,22)	0,23 (0,21–0,25)	0,18 (0,17–0,20)	0,001

**Примечание.** Результаты представлены как медиана и межквартильный интервал. Достоверность различий рассчитана с помощью двустороннего критерия Манна – Уитни.

лирующих ЭПК в когорте больных с ХСН и ИР достоверно ниже, чем у лиц без ИР (p=0,001 для всех случаев).

Многовариантный логистический регрессионный анализ продемонстрировал наличие независимого влияния ФК ХСН по NYHA, NT-pro-MHUP, уровня общего холестерина, ЛПНП, СКФ, ФВ ЛЖ, тяжести диастолической дисфункции ЛЖ на содержание циркулирующих CD34<sup>+</sup> ЭПК. Дополнительный анализ показал, что наиболее выраженный эффект в отношении CD45<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup> ЭПК оказывают ФК ХСН (F=0,40; p=0,012; частичная  $\eta^2=0,48$ ), ИР (F=0,36; p=0,001; частичная  $\eta^2=0,42$ ), ФВ ЛЖ (F=0,33; p=0,006; частичная  $\eta^2=0,36$ ), NT-pro-MHUP (F=0,32; p=0,004; частичная  $\eta^2=0,30$ ). Содержание CD45<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup> ЭПК подвергалось существенному влиянию со стороны ФК ХСН (F=0,44; p=0,02; частичная  $\eta^2=0,42$ ), ФВ ЛЖ (F=0,42; p=0,004; частичная  $\eta^2=0,36$ ), ИР (F=0,39; p=0,002; частичная  $\eta^2=0,34$ ), NT-pro-MHUP (F=0,39; p=0,001; частичная  $\eta^2=0,34$ ), hs-CRP (F=0,38; p=0,003; частичная  $\eta^2=0,31$ ), E/Em (F=0,38; p=0,002; частичная  $\eta^2=0,34$ ). Кроме того, мы обнаружили выраженный эффект ФК ХСН (F=0,46; p=0,001; частичная  $\eta^2=0,53$ ), ФВ ЛЖ (F=0,42; p=0,002; частичная  $\eta^2=0,52$ ), ИР (F=0,41; p=0,001; частичная  $\eta^2=0,46$ ), NT-pro-MHUP (F=0,39; p=0,002; частичная  $\eta^2=0,52$ ), hs-CRP (F=0,37; p=0,001; частичная  $\eta^2=0,32$ ), E/Em (F=0,38; p=0,002; частичная  $\eta^2=0,31$ ) в отношении уровня ЭПК с феноти-

пом CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup>. Кроме того, в результате проведенного анализа мы установили, что на уровень ЭПК с фенотипом CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup>Tie2<sup>+</sup> наиболее выраженное влияние оказывают ФК ХСН (F=0,49; p=0,001; частичная  $\eta^2=0,55$ ), ИР (F=0,42; p=0,001; частичная  $\eta^2=0,58$ ), ФВ ЛЖ (F=0,40; p=0,002; частичная  $\eta^2=0,50$ ), E/Em (F=0,36; p=0,008; частичная  $\eta^2=0,32$ ), NT-pro-MHUP (F=0,32; p=0,024; частичная  $\eta^2=0,32$ ).

Учитывая наличие независимых предикторов содержания ЭПК с фенотипами CD45<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup> and CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup>Tie2<sup>+</sup> мы рассчитали отношение шансов (ОШ) снижения ЭПК в уни- и мультивариантной модели Кокса в зависимости от наличия ИР (ИР против отсутствия ИР) (табл. 4). Оказалось, что наиболее значимыми независимыми предикторами снижения циркулирующего уровня CD45<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup> ЭПК были NT-pro-MHUP, ФВ ЛЖ, ФК ХСН по NYHA. Кроме того, NT-pro-MHUP, ФВ ЛЖ были идентифицированы как наиболее мощные предикторы снижения уровня ЭПК с фенотипом CD45<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>. Для пула CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup> ЭПК такими предикторами являлись NT-pro-MHUP, ФВ ЛЖ, ФК ХСН по NYHA, а для пула ЭПК с фенотипом CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup>Tie2<sup>+</sup> таковыми явились NT-pro-MHUP, ФВ ЛЖ, ФК ХСН по NYHA и hs-CRP.

Резистентность периферических тканей к инсулину является частой находкой у пациентов с ХСН различной этиологии [12] и даже может предшествовать появлению

Таблиця 4

## Особенности фармакотерапевтической стратегии у пациентов с ХСН, включенных в исследование

Показатель	Унивариантное ОШ (95% ДИ)	Wald $\chi^2$	p	Мультивариантное ОШ (95% ДИ)	Wald $\chi^2$	p
<b>Фенотип CD45<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup></b>						
ФК ХСН	1,18 (1,04–1,23)	8,1	0,002	1,12 (1,02–1,19)	8,5	0,001
ФВ ЛЖ	1,42 (1,18–2,24)	9,5	0,001	1,30 (1,09–1,60)	7,4	0,002
E/Em	1,06 (1,02–1,13)	7,2	0,033	1,01 (0,87–1,03)	5,6	0,044
E/Am	1,03 (1,01–1,05)	6,6	0,042	0,97 (0,88–1,05)	5,1	0,046
NT-pro-MHUP	1,55 (1,21–3,11)	8,2	0,003	1,32 (1,19–2,77)	8,1	0,001
СКФ	1,03 (1,00–1,04)	2,9	0,001	1,00 (0,90–1,06)	2,01	0,001
<b>Фенотип CD45<sup>-</sup>CD34<sup>+</sup></b>						
ФК ХСН	1,20 (1,07–1,36)	8,8	0,001	1,13 (1,04–1,16)	8,2	0,001
ФВ ЛЖ	1,43 (1,12–2,32)	9,1	0,003	1,32 (1,11–1,65)	7,0	0,001
E/Em	1,04 (1,01–1,09)	8,1	0,002	1,01 (0,89–1,07)	6,9	0,002
E/Am	1,04 (1,02–1,07)	6,2	0,002	0,98 (0,90–1,08)	6,3	0,004
NT-pro-MHUP	1,62 (1,18–3,90)	9,5	0,009	1,45 (1,15–2,90)	8,8	0,003
hs-CRP	1,04 (0,92–2,24)	2,3	0,044	1,01 (0,88–2,02)	2,3	0,036
СКФ	1,04 (1,02–1,07)	4,9	0,001	1,01 (0,89–1,07)	3,8	0,002
<b>Фенотип CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup></b>						
ФК ХСН	1,26 (1,12–1,58)	12,3	0,001	1,15 (1,07–1,22)	9,5	0,001
ФВ ЛЖ	1,36 (1,16–1,74)	8,8	0,001	1,18 (1,10–1,76)	6,3	0,036
E/Em	1,04 (1,02–1,11)	8,3	0,001	1,02 (0,86–1,09)	6,0	0,024
E/Am	1,05 (1,01–1,13)	7,3	0,001	0,92 (0,80–1,14)	6,5	0,012
NT-pro-MHUP	1,72 (1,12–3,56)	8,6	0,001	1,41 (1,11–2,20)	8,7	0,024
hs-CRP	1,07 (1,02–1,15)	3,5	0,001	1,02 (1,01–1,05)	2,5	0,012
ХС ЛПНП	1,05 (1,02–1,11)	4,8	0,001	1,02 (1,00–1,04)	2,7	0,002
СКФ	1,08 (1,02–1,14)	3,5	0,001	1,03 (0,98–1,10)	3,2	0,042
<b>Фенотип CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup> Tie<sup>2+</sup></b>						
ФК ХСН	1,29 (1,10–1,64)	11,8	0,001	1,13 (1,06–1,21)	9,2	0,001
ФВ ЛЖ	1,32 (1,11–2,03)	7,6	0,001	1,07 (1,02–1,12)	5,1	0,018
E/Em	1,08 (1,01–1,19)	9,2	0,002	1,03 (0,97–1,06)	5,3	0,046
E/Am	1,03 (0,98–1,11)	7,2	0,044	0,91 (0,82–1,08)	2,3	0,042
NT-pro-MHUP	1,98 (1,77–5,12)	11,2	0,001	1,65 (1,44–4,70)	9,5	0,006
hs-CRP	1,14 (1,04–2,22)	4,1	0,001	1,08 (1,03–1,16)	2,9	0,002
ХС ЛПНП	1,06 (1,01–1,16)	3,9	0,001	1,01 (0,89–1,12)	3,1	0,001

дисфункции миокарда [11]. Полагают, что ИР может инициировать накопление компонентов внеклеточного матрикса, стимуляцию фиброза, оксидантного стресса, апоптоза кардиомиоцитов и с учетом этого лежать в основе инициации процессов кардиального ремоделирования и дисфункции эндотелия, имеющих важное значение в прогрессировании ХСН [9]. Действительно, существуют сведения о том, что ИР при отсутствии сахарного диабета и ожирения может предшествовать появ-

лению дисфункции эндотелия и ХСН [11, 15]. Указанный эффект был наиболее значимым в популяции пожилых лиц, пациентов женского пола, представителей негроидной расы с АГ в анамнезе. В настоящем исследовании принимали участие лица европеоидной расы обоего пола с кардиоваскулярными факторами риска при отсутствии сахарного диабета 2-го типа. Мы установили, что ИР может оказывать негативное действие в отношении проангиогенных ЭПК. Можно предположить, что абсолют-

ное количество и функциональная активность ЭПК отражают уровень эндогенного репаративного потенциала, который может зависеть от количества предрасполагающих кардиоваскулярных факторов риска, таких как ИР. Однако точные механизмы, приводящие к редукции уровня проангиогенных ЭПК у пациентов с ХСН, не вполне ясны. Наши результаты подтверждают факт отсутствия серьезной ассоциации между ЭПК и традиционными кардиоваскулярными факторами риска (АГ, курение, избыточная масса тела, ожирение) в популяции больных с ХСН. Вместе с тем для пациентов с ИБС без ХСН подобная ассоциация установлена [10], однако существуют и противоположные наблюдения [3, 8]. Мы не вполне согласны с мнением Н.Р. Chang, J.C. Hsieh, B.G. Hsu et al. (2013) [8] о том, что снижение уровня NT-про-МНУП у пациентов с ХСН может независимо приводить к метаболическим нарушениям, включая ИР и, тем самым, опосредовать формирование метаболического синдрома в целом. Однако нельзя исключить негативную роль низкоинтенсивной провоспалительной активации, присущей ХСН, которая может способствовать формированию ИР для широкого спектра тканей и клеток, включая ЭПК [14]. В целом можно предположить, что ИР сохраняет свое значение как фактор риска супрессии эндогенной репаративной активности у пациентов с документированной ишемической ХСН, тогда как традиционные факторы кардиоваскулярного риска, вероятно, утрачивают свой потенциал в отношении контроля за функциональным состоянием и дифференцировкой ЭПК на этапе формирования ХСН. Вероятно, требуются новые исследования с большей статистической мощностью, позволяющие объективнее судить о внутренних механизмах влияния ИР на функциональную активность ЭПК, степень их рекрутирования, дифференцировки, а также о клиническом значении описанного нами феномена.

### Выводы

1. Наиболее значимыми независимыми предикторами снижения циркулирующего уровня ЭПК у пациентов с ХСН являются резистентность к инсулину, функциональный класс ХСН, ФВ ЛЖ, концентрация NT-про-МНУП и высокочувствительный С-реактивный протеин.

2. Инсулинорезистентность может быть дополнительным независимым фактором, способствующим снижению циркулирующего уровня проангиогенных ЭПК у пациентов с ишемической ХСН.

### Список литературы

- Changes in the monocytic subsets CD14(dim)CD16(+) and CD14(++)CD16(-) in chronic systolic heart failure patients / O. Amir, I. Spivak, I. Lavi, M.A. Rahat // *Mediators Inflamm.* 2012: 616384.
- 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 / J. Arnlöv, L. Lind, B. Zethelius [et al.] // *Am. Heart J.* – 2001. – Vol. 142, № 4. – P. 720–724.
- Circulating endothelial progenitor cells as biomarkers for prediction of cardiovascular outcomes / C. Bakogiannis, D. Tousoulis, E. Androulakis [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 19, № 16. – P. 2597–2604.
- Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease / M. Bastien, P. Poirier, I. Lemieux, J.P. Després // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 56, № 4. – P. 369–381.
- Berezin A.E., Kremzer A.A. Circulating endothelial progenitor cells as markers for severity of ischemic chronic heart failure // *J. Card. Fail.* – 2014. Mar 1. pii: S1071-9164(14)00080-3. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.02.009. [Epub ahead of print]
- Apoptotic microparticles to progenitor mononuclear cells ratio in heart failure: relevance of clinical status and outcomes / A.E. Berezin, A.A. Kremzer, T.A. Samura, Yu.A. Martovitskaya // *J. Cardiovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 2, № 1. [Epub ahead of print]
- Braunwald E. Heart Failure // *JACC Heart Fail.* – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 1–20.
- Inverse association of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with metabolic syndrome in patients with congestive heart failure / H.R. Chang, J.C. Hsieh, B.G. Hsu [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 11: e79096.
- Devaraj S., Jialal I. Dysfunctional endothelial progenitor cells in metabolic syndrome // *Exp. Diabetes Res.* – 2012; 2012: 585018.
- Circulating progenitor cell count for cardiovascular risk stratification: a pooled analysis / G.P. Fadini, S. Maruyama, T. Ozaki [et al.] // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5: e11488.
- Early subclinical ventricular dysfunction in patients with insulin resistance / N. Giuseppina, P. Marinella, V. Claudia [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 110–114.
- McGuire D.K., Gore M.O. Insulin resistance and risk for incident heart failure // *JACC Heart Fail.* – 2013. – Vol. 1, № 6. – P. 537–539.
- Adipose tissue inflammation in diabetes and heart failure / I. Shimizu, Y. Yoshida, T. Katsuno, T. Minamino // *Microbes. Infect.* – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 11–17.
- Toda N., Okamura T. Obesity impairs vasodilatation and blood flow increase mediated by endothelial nitric oxide: an overview // *J. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 53, № 12. – P. 1228–1239.
- Insulin Resistance and Incident Heart Failure: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities) / O. Vardeny, D.K. Gupta, B. Claggett [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2013. – Vol. 1, № 6. – P. 531–536.

### Вплив інсулінорезистентності на циркулюючий рівень проангіогенних ендотеліальних прогеніторних клітин у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу

О.Є. Березін, О.О. Кремзер

**РЕЗЮМЕ.** Мета дослідження – оцінити зв'язок між інсулінорезистентністю (ІР) і вмістом проангіогенних ендотеліальних прогеніторних клітин (ЕПК) з фенотипами CD45<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup> і CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup>Tie2<sup>+</sup> у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ішемічного генезу.

**Матеріали і методи дослідження.** У дослідженні взяли участь 300 пацієнтів віком від 48 до 62 років з документованою ішемічною хворобою серця і ХСН. Резистентність до інсуліну верифікували за моделлю оцінки гомеостазу (НОМА-ІР). Вміст ЕПК було виміряно методом проточної цитофлуориметрії.

**Результати.** Вміст циркулюючих ЕПК виявився достовірно нижче у хворих з ХСН в поєднанні з ІР, ніж у пацієнтів без ІР. Найбільш значущими предикторами зниження вмісту ЕПК з фенотипами CD45<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup> були NT-про-мозковий натрійуретичний пептид (NT-про-МНУП), фракція викиду лівого шлуночка, функціональний клас ХСН.

**Висновок.** Інсулінорезистентність може бути додатковим чинником, що призводить до зниження циркулюючого рівня ЕПК у пацієнтів з ішемічною ХСН.

Результати дослідження вперше представлені на 15-му Європейському конгресі ендокринологів (Копенгаген, Данія, 27.04–01.05.2013 р.).

**Ключові слова:** інсулінорезистентність, ендотеліальні прогеніторні клітини, хронічна серцева недостатність.

### Effect of insulin resistance on circulating proangiogenic endothelial progenitor cells in patients with ischemic chronic heart failure

A.E. Berezin, A.A. Kremzer

**SUMMARY.** The objective of study was to assess a relationship between insulin resistance (IR) and counts of circulating endothelial progenitor cells (EPCs) labeled as CD45<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup>, and CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup>Tie2<sup>+</sup> in patients with ischemic chronic heart failure (CHF).

**Methods.** The study involved 300 CHF patients (186 males) aged 48 to 62 years with proven coronary artery disease and/or previously defined myocardial infarction. Insulin resistance was assessed by the homeostasis model assessment for insulin resistance (НОМА-ІР). EPC populations were phenotyped by flow cytometry.

**Results.** Circulating EPCs counts were statistically significantly lower in CHF patients with IR than in patients without IR. We found that the most valuable multivariable predictors of the depletion of the CD45<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup> EPCs were NT-pro-brain natriuretic peptide (BNP), left ventricular ejection fraction, NYHA class.

**Conclusion.** IR may be an additional factor contributing decreased circulating level of proangiogenic EPCs in non-diabetic CHF patients.

The study results were presented for the first time at 15<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology (Copenhagen, Denmark) 27 Apr – 1 May, 2013).

**Key words:** insulin resistance, endothelial progenitor cells, chronic heart failure.

**Адрес для переписки:**

Александр Александрович Кремзер  
Запорожский государственный медицинский университет  
69035, Запорожье, просп. Маяковского, 26