

Оригинальная статья / Original article

УДК: 616.1

DOI: <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-6-42-51>

Фактор роста соединительной ткани у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте: пилотное исследование

Тополянская С.В.^{1,2}, Елисеева Т.А.², Турна О.И.², Вакуленко О.Н.²¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия²Госпиталь для ветеранов войн №3, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ. Определить концентрацию фактора роста соединительной ткани и оценить взаимосвязь этого показателя с рядом патологических состояний у больных старческого возраста с ИБС.**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В исследовании принимали участие больные старше 75 лет с диагнозом «ИБС». Было включено 50 человек; большинство из них (71%) составили женщины. Возраст пациентов варьировал от 75 до 96 лет (ср.-87,8 года). Концентрацию фактора роста соединительной ткани в крови определяли методом иммуноферментного анализа.**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** В группе больных ИБС средняя концентрация фактора роста соединительной ткани составила 357,2 пг/мл, у здоровых лиц молодого возраста – 1076,7 пг/мл ($p=0,07$). Лишь у 7,9% пациентов с ИБС уровень ФРСТ превышал 1000 пг/мл, тогда как у молодых лиц содержание ФРСТ превышало 1000 пг/мл в 25% случаев. У пациентов с клинически значимой хронической сердечной недостаточностью концентрация ФРСТ была достоверно выше, чем у больных без ХСН ($p=0,001$). Зарегистрирована отрицательная корреляция между уровнем ФРСТ и величиной систолического ($r=-0,25$; $p=0,1$) и диастолического ($r=-0,36$; $p=0,02$) артериального давления. В подгруппе больных с пневмосклерозом медиана концентрации ФРСТ достигала 190,7 пг/мл, без него – 34,7 пг/мл ($p=0,03$). Установлена обратная корреляция между концентрациями фактора роста соединительной ткани и глюкозы ($r=-0,34$; $p=0,03$), общего холестерина ($r=-0,49$; $p=0,002$), холестерина ЛНП ($r=-0,40$; $p=0,01$). В рамках данного пилотного исследования установлено значимое влияние фактора роста соединительной ткани на эхокардиографические параметры и течение ХСН, а также более высокое содержание фактора роста соединительной ткани у больных с пневмосклерозом. Однако небольшая выборка больных и крайне вариабельные значения фактора роста соединительной ткани не позволяют в настоящий момент делать однозначные выводы о роли этого фактора при различных коморбидных состояниях.**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Необходимы дальнейшие исследования по установлению клинического значения фактора роста соединительной ткани.**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фактор роста соединительной ткани, фиброз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, минеральная плотность костной ткани, старческая астения**Для цитирования:** Topolyanskaya S.V., Eliseeva T.A., Turna O.I., Vakulenko O.N. Connective Tissue Growth Factor in Patients with Coronary Heart Disease: a Pilot Study. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022; 21 (6): 42-51. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-6-42-51>***Для корреспонденции:** Тополянская Светлана Викторовна, e-mail: sshekshina@yahoo.com,
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4131-8432>

Статья получена: 11.07.2022

Поступила после рецензирования: 19.10.2022

Статья принята к печати: 09.11.2022

Connective Tissue Growth Factor in Patients with Coronary Heart Disease: a Pilot Study

Svetlana V. Topolyanskaya^{*1,2}, Tatyana A. Eliseeva², Olga I. Turna², Olga N. Vakulenko²

¹First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

²War Veterans' Hospital No. 3, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

AIM. To determine the concentration of connective tissue growth factor and assess the relationship of this index with a number of pathological conditions in elderly patients with CHD.

MATERIAL AND METHODS. The study enrolled 50 patients older than 75 years with a diagnosis of coronary heart disease (CAD); most of them (71%) were women. The patients ranged in age from 75 to 96 years (mean age -87.8 years). The concentration of connective tissue growth factor (CTGF) in blood was determined by enzyme immunoassay.

RESULTS AND DISCUSSION. In the group of CHD patients, the average CTGF concentration was 357.2 pg/ml, whereas in healthy young adults it was 1076.7 pg/ml ($p=0.07$). Only 7.9% of patients with CHD had CTGF level exceeding 1000 pg/ml, whereas in young subjects CTGF level exceeded 1000 pg/ml in 25% of cases. In patients with clinically significant CHD, CTGF concentration was significantly higher than in patients without CHD ($p=0.001$). A negative correlation was registered between the CTGF levels and the systolic ($r = -0.25$; $p = 0.1$) and diastolic ($r = -0.36$; $p = 0.02$) blood pressure. In the subgroup of patients with pneumosclerosis, the median CTGF concentration reached 190.7 pg/l, without it – 34.7 pg/ml ($p = 0.03$). A significant inverse correlation was found between the CTGF levels and glucose ($r = -0.34$; $p = 0.03$), total cholesterol ($r = -0.49$; $p = 0.002$) and LDL cholesterol ($r = -0.40$; $p = 0.01$) concentrations. This pilot study found a significant effect of CTGF on echocardiographic parameters and the course of CHD, and higher levels of CTGF in patients with pneumosclerosis. However, a small sample of patients and extremely variable CTGF values do not currently allow unequivocal conclusions to be drawn at this time about the role of this factor in various comorbid conditions.

CONCLUSION. Further research is needed to establish the clinical significance of CTGF.

KEYWORDS: connective tissue growth factor, fibrosis, coronary heart disease, hypertension, heart failure, atrial fibrillation, bone mineral density, asthenia

For citation: Topolyanskaya S.V., Eliseeva T.A., Turna O.I., Vakulenko O.N. Connective Tissue Growth Factor in Patients with Coronary Heart Disease: a Pilot Study. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022; 21 (6): 42-51. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-6-42-51>

***For correspondence:** Svetlana V. Topolyanskaya, e-mail: sshekshina@yahoo.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4131-8432>

Received: Jul 11, 2022

Revised: Oct 19, 2022

Accepted: Nov 09, 2022

ВВЕДЕНИЕ

Фактор роста соединительной ткани (ФРСТ), известный также как CCN2, представляет собой небольшой секретруемый белок семейства CCN, названный так по трем первоначальным членам, включающим белки Cysteine-rich 61 (Cyr61/CCN1), CTGF/CCN2, Nephroblastoma overexpressed (Nov/CCN3). Синтез ФРСТ, открытого в 1991 г., стимулирует такой профибротический цитокин, как трансформирующий фактор роста- β . ФРСТ принимает участие в регуляции синтеза белков внеклеточного матрикса, а также в процессах ангиогенеза, хондрогенеза, остеогенеза, заживления ран, фиброза и онкогенеза [1, 2].

Благодаря своим эффектам, ФРСТ может играть определённую роль в развитии и прогрессировании различной сердечно-сосудистой патологии, например, сердечной недостаточности и кардиосклероза [2]. Повышенная экспрессия ФРСТ в сосудах связана с атерогенезом, апоптозом гладкомышечных клеток и формированием сосудистых аневризм, а также с расслоением или разрывом аорты [3-6]. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что ФРСТ может участвовать в процессах атерогенеза. Так, ФРСТ способен накапливаться в атеросклеротических бляшках и регулировать их стабильность [2]. Уровень ФРСТ в крови, как полагают авторы одного из самых

крупных клинических исследований этого фактора, связан с повышенным риском новых сердечно-сосудистых заболеваний, ишемических осложнений и смертности от всех причин [7].

При сахарном диабете 2 типа высокие уровни ФРСТ позволяли предсказывать возникновение в будущем инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [8]. В этом исследовании у больных с высокими уровнями ФРСТ отмечен более высокий риск развития инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также смерти от всех причин, сравнительно с лицами, у которых найдена низкая концентрация этого фактора. ФРСТ является, как известно, мощным индуктором хемотаксиса и образования внеклеточного матрикса, что способствует прогрессированию воспалительных, пролиферативных и фиброзных изменений при сердечно-сосудистой патологии [8].

В экспериментальных исследованиях обнаружено, что по мере старения происходит увеличение содержания ФРСТ в стенке сосудов и в сердце, способствующее возрастным изменениям сердечно-сосудистой системы [9]. Наряду с этим, ФРСТ накапливается и в «старееющих» фибробластах [10]. Учитывая вышесказанное, некоторые исследователи полагают, что ФРСТ может выступать в качестве одного из маркеров

старения. Однако клинических исследований ФРСТ у лиц старческого возраста и долгожителей практически нет. Опубликованные в медицинской литературе единичные и противоречивые данные послужили основанием для предпринятой нами попытки изучения фактора роста соединительной ткани у больных старческого возраста.

ЦЕЛЬ

Определить содержание фактора роста соединительной ткани в крови больных ИБС в старческом возрасте и установить его клиническое значение при различной патологии в этой группе пациентов.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных
Table 1. Baseline characteristics of patients

Параметры / Parameters	Количество больных / Number of patients	
	n	%
Пол / Gender		
Мужской / Male	11	29,0
Женский / Female	27	71,0
Возраст, годы / Age, years		
75-80 лет / 75-80 years	5	13,2
81-89 лет / 81-89 years	13	34,2
≥ 90 лет / ≥ 90 years	20	52,6
Инфаркт миокарда (в анамнезе) / Myocardial infarction (H/O)	12	31,6
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure	9	23,7
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	15	39,5
Острое нарушение мозгового кровообращения / Stroke	6	15,8
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	15	39,5
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	38	100

Как видно из данной таблицы, 71% больных составляли женщины и 29% – мужчины. В среднем по группе возраст пациентов достигал 87,8±5,1 года (с колебаниями от 75 до 96 лет); более половины больных (52,6%) были старше 90 лет. Помимо ИБС и артериальной гипертензии включенные в исследование пациенты имели высокий уровень коморбидности (табл. 1).

Все больные были с признаками старческой астении. Среднее значение опросника «Возраст не помеха» составляло 4,2±0,9 баллов, варьируя от 3 до 6 баллов. Среднее значение шкалы инструментальной активности в повседневной жизни (IADL) составило 4,5±2,5 балла (с колебаниями от 0 до 8 баллов). Среднее значение шкалы базовой активности в повседневной жизни (индекса Бартела) достигало 79,6±20,9 баллов.

Для оценки состояния больных использовали стандартные методы обследования пациентов с ИБС, а также эхокардиографию. Определяли массу тела и рост пациентов и по формуле Вес(кг)/Рост(м)² рассчитывали Индекс Массы Тела (ИМТ). Кроме того,

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данная работа представляла собой пилотное исследование, выполненное на клинической базе Госпиталя для ветеранов войн №3 (г. Москва). В исследование включены 50 человек; 38 из них страдали ишемической болезнью сердца и составили основную группу, а 12 здоровых лиц молодого возраста (в среднем 22,9 года) без ИБС вошли в группу контроля. Клинико-демографическая характеристика включённых в исследование больных старческого возраста представлена в таблице 1.

проводили комплексную гериатрическую оценку, включающую опросник «Возраст не помеха», шкалу базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел) и шкалу оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни (IADL), тест «Встань и иди».

Концентрацию фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови определяли посредством иммуноферментного анализа. Использовали тест-системы производства компании «BCMDiagnostics», поставщик ЗАО «БиоХимМак». Диапазон нормальных значений для данного фактора роста пока не установлен, диапазон возможных измерений варьировал от 62,5 до 4000 пг/мл. Помимо этого, оценивали стандартные лабораторные показатели общего и биохимического анализов крови и анализов мочи.

Измеряли также минеральную плотность костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате «LunarProdigyAdvance» (GE). При

обследовании определяли абсолютное значение МПКТ (в мг/см³) и Т-критерий (отклонение МПКТ от значения пиковой костной массы в молодом возрасте). Для диагностики остеопороза и остеопении использовали критерии ВОЗ, согласно которым МПКТ оценивают по Т-критерию: 1 – норма (значения МПКТ, сниженные не более, чем на 1SD); 2 – остеопения (снижение МПКТ более, чем на 1SD, но не достигающее -2,5SD); 3 – остеопороз (снижение МПКТ на -2,5SD и более).

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13.0). Выборку на принадлежность к нормальному распределению проверяли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для описания полученных данных использовали методы описательной статистики (средние величины, стандартное отклонение, минимум, максимум – для количественных переменных; число и долю – для качественных переменных). В случае, когда распределение вариационных рядов не соответствовало критериям «нормальности», применяли методы непараметрической статистики, определяли медиану (Me), квартили (Q1-Q4) и межквартильный интервал (от 25% до 75%). При сравнении групп использовали непараметрические методы (критерий Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса, критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера); проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе больных старческого возраста с ИБС средняя концентрация ФРСТ составила 357,2 пг/мл, в группе здоровых лиц – 1076,7 пг/мл ($p=0,07$). Медиана данного показателя у пациентов с ИБС равнялась 168,3 пг/мл, лишь у 7,9% в этой группе уровень ФРСТ превышал 1000 пг/мл. В группе здоровых лиц содержание ФРСТ превышало 1000 пг/мл в 25% случаев ($p=0,1$ – по сравнению с больными ИБС). Значимых различий по уровню ФРСТ у мужчин и женщин не обнаружено. Медиана концентрации ФРСТ в крови у женщин составила 154,2 пг/мл, тогда как у мужчин этот показатель равнялся 182,4 пг/мл ($p=0,17$). В процессе корреляционного анализа не найдено значимых взаимосвязей между уровнем ФРСТ и возрастом больных ($r=-0,03$; $p=0,86$).

Среди больных, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, медиана концентрации ФРСТ достигала 186,5 пг/мл, тогда как в группе пациентов без инфаркта миокарда в прошлом данный показатель составлял 124,3 пг/мл ($p=0,5$). В группе больных, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, лишь в 8,3% наблюдений зарегистрированы самые низкие (соответствующие 1 квартилю, Q1) значения ФРСТ, тогда как у пациентов без инфаркта в анамнезе этот показатель составлял 34,6%.

В группе больных с клинически значимой хронической сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса по NYHA) содержание ФРСТ в крови было достоверно выше, чем у пациентов без выраженной сердечной недостаточности ($p=0,001$) (рис. 1).

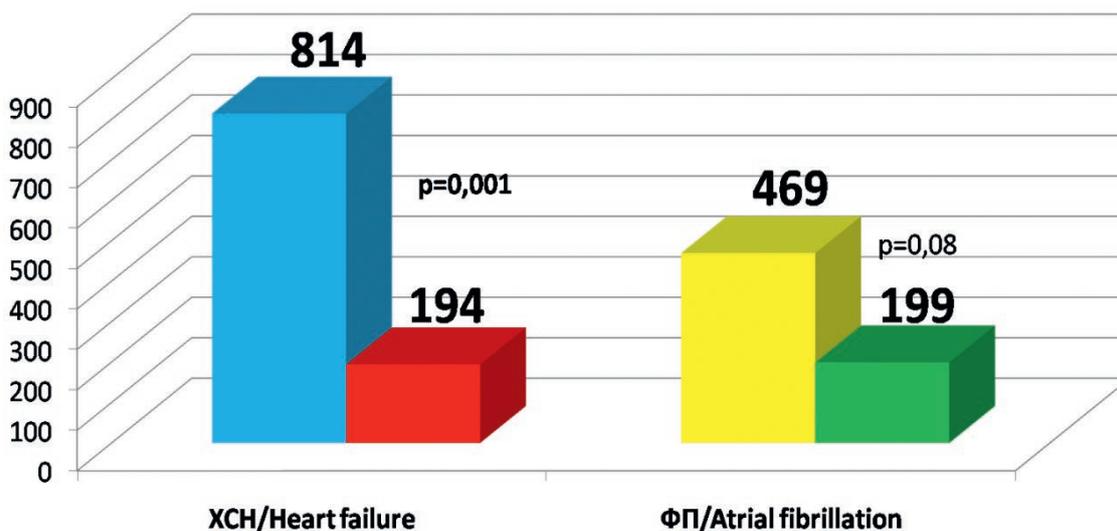


Рис. 1. Фактор роста соединительной ткани и сердечно-сосудистая патология

Fig. 1. Connective tissue growth factor and cardiovascular pathology

Среди пациентов без выраженных признаков сердечной недостаточности самые высокие показатели ФРСТ (соответствующие Q4) регистрировались в 14,3% случаев, в то время как у больных с XCH – в половине (50%) наблюдений. Аналогичные результаты получены и при фибрилляции предсердий, однако различия между больными с этой аритмией и без нарушений ритма сердца не достигали степени статистической достоверности ($p=0,08$) (рис. 1). В группе пациентов с синусовым ритмом самые высокие показатели ФРСТ (соответствующие Q4) регистрировались в 13,6% случаев, в то время как у больных с фибрилляцией предсердий – в трети (33,3%) наблюдений.

В наших наблюдениях обнаружена отрицательная корреляция между уровнем ФРСТ в крови и величиной систолического ($r=-0,25$; $p=0,1$) и диастолического ($r=-0,36$; $p=0,02$) артериального давления. У пациентов, концентрация ФРСТ которых соответствовала 1 квартилю (Q1), средний уровень систолического артериального давления составил 146,5 мм рт.ст., в то время как 4 квартилю (Q4) – 130,5 мм рт.ст. ($p=0,06$). Диастолическое артериальное давление достигало 85 мм рт.ст. и 73,3 мм рт.ст. (Q1 и Q4, соответственно; $p=0,007$).

Содержание ФРСТ в крови в зависимости от наличия коморбидных состояний представлено в таблице 2.

Таблица 2. ФРСТ и различные заболевания
Table 2. CTGF and various diseases

Заболевание / Disease	ФРСТ, пг/мл [Me (Q25; Q75)]* / CTGF, pg/ml [Me (Q25; Q75)]*		p
	Есть заболевание / Disease	Нет заболевания / No disease	
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	69,1 (24,5; 214,9)	206,7 (41,7; 453,4)	0,2
Ожирение / Obesity	69,1 (15,2; 214,9)	206,7 (65,3; 553,6)	0,05
Гиперурикемия / Hyperuricemia	215,3 (12,5; 487,1)	186,5 (57,6; 441,4)	0,6
ОНМК (в анамнезе) / Stroke (in history)	207,1 (69,1; 383,4)	168,3 (34,8; 441,5)	0,9
Пневмосклероз / Pneumosclerosis	190,7 (65,3; 415,4)	34,7 (19,3; 38,9)	0,03
Остеопороз / Osteoporosis	190,7 (15,2; 429,5)	65,3 (36,2; 406,1)	0,7
Остеоартроз / Osteoarthritis	172,5 (24,5; 453,4)	182,4 (65,3; 456,1)	0,8

Примечание: * Me – медиана, Q25 и Q75 – 25% и 75% квантили, соответственно
Note: * Me – median, Q25 and Q75 – 25% and 75% quartile, respectively

Как видно из приведенной выше таблицы, достоверных различий по концентрации ФРСТ в крови в группе пациентов, страдавших сахарным диабетом, и без нарушений углеводного обмена не выявлено. У больных с ожирением концентрация ФРСТ была ниже, чем у пациентов с нормальной массой тела, однако при корреляционном анализе достоверных взаимосвязей между содержанием ФРСТ и значениями индекса массы тела не обнаружено ($r=-0,24$; $p=0,15$). Среди пациентов с наличием признаков пневмосклероза (по данным компьютерной томографии или рентгенографии органов грудной полости) высокие показатели ФРСТ

(соответствующие Q3-Q4) зарегистрированы в 55% наблюдений, тогда как у больных без явных признаков пневмосклероза значения ФРСТ в Q3-Q4 не встречались совсем. В группе больных с диагностированным (по данным денситометрического исследования) остеопорозом высокие показатели ФРСТ (Q3-Q4) отмечены в 53% случаев, в то время как у пациентов без остеопороза значения данного фактора, соответствующие Q3-Q4, зарегистрированы в 36% наблюдений.

Взаимоотношения между концентрацией ФРСТ и другими лабораторными показателями отражены в таблице 3.

Таблица 3. ФРСТ и другие лабораторные показатели
Table 3. CTGF and other laboratory indicators

Показатели / Indicators	ФРСТ / CTGF			p
	Q1	Q2-Q3	Q4	
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, $\mu\text{mol/l}$	99,2	105,3	99,2	$p=1,0$ –для различий между 1 и 3, $p=0,6$ – между 1 и 2 группой $p=1,0$ –for differences between 1 and 3, $p=0,6$ –between 1 and 2 group
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l	7,9	7,8	7,4	$p=0,7$ –для различий между 1 и 3, $p=0,9$ – между 1 и 2 группой $p=0,7$ –for differences between 1 and 3, $p=0,9$ –between 1 and 2 group
Скорость клубочковой фильтрации, мл/ мин / Glomerular filtration rate, ml/min	46,5	47,9	46,3	$p=0,9$ –для различий между 1 и 3, $p=0,8$ – между 1 и 2 группой $p=0,9$ – for differences between 1 and 3, $p=0,8$ –between 1 and 2 group
Мочевая кислота, мкмоль/л / Uric acid, $\mu\text{mol/l}$	354,2	288,9	300,4	$p=0,3$ –для различий между 1 и 3, $p=0,09$ – между 1 и 2 группой $p=0,3$ –for differences between 1 and 3, $p=0,09$ –between 1 and 2 group

Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	8,0	6,7	6,8	p=0,3 –для различий между 1 и 3, p=0,2– между 1 и 2 группой p=0.3–for differences between 1 and 3, p=0.2–between 1 and 2 group
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	5,6	4,7	3,8	p=0,0009–для различий между 1 и 3, p=0,02–между 1 и 2 группой p=0.0009–for differences between 1 and 3, p=0.02–between 1 and 2 group
Холестерин ЛВП, ммоль/л / HDL cholesterol, mmol/l	1,2	1,4	1,1	p=0,5–для различий между 1 и 3, p=0,3– между 1 и 2 группой p=0.5–for differences between 1 and 3, p=0.3–between 1 and 2 group
Холестерин ЛНП, ммоль/л / LDL cholesterol, mmol/l	3,5	2,7	2,2	p=0,001–для различий между 1 и 3, p=0,02– между 1 и 2 группой p=0.001–for differences between 1 and 3, p=0.02–between 1 and 2 group
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	1,7	1,4	1,1	p=0,05–для различий между 1 и 3, p=0,4– между 1 и 2 группой p=0.05–for differences between 1 and 3, p=0.4–between 1 and 2 group
Индекс атерогенности / Atherogenic index	3,6	2,6	2,4	p=0,01–для различий между 1 и 3, p=0,02– между 1 и 2 группой p=0.01–for differences between 1 and 3, p=0.02–between 1 and 2 group

Результаты проведенного корреляционного анализа свидетельствуют о достоверной обратной взаимосвязи между содержанием ФРСТ и глюкозы, а также общего холестерина и холестерина ЛНП (табл. 4).

Таблица 4. Корреляционные взаимосвязи между концентрацией ФРСТ и другими лабораторными показателями
Table 4. Correlations between CTGF concentration and other laboratory indicators

Показатели / Indicators	r (коэффициент корреляции) / r (correlation coefficient)	p
Креатинин / Creatinine	0,17	0,29
Мочевина / Urea	-0,001	0,99
Скорость клубочковой фильтрации / Glomerular filtration rate	-0,14	0,42
Протеинурия / Proteinuria	-0,06	0,7
Эритроцитурия / Erythrocyturia	0,07	0,6
Мочевая кислота / Uric acid	-0,03	0,85
Глюкоза / Glucose	-0,34	0,03
Общий холестерин / Total cholesterol	-0,49	0,002
Холестерин ЛВП / HDL cholesterol	-0,13	0,4
Холестерин ЛНП / LDL cholesterol	-0,40	0,01
Триглицериды / Triglycerides	-0,20	0,23
Индекс атерогенности / Atherogenic index	-0,25	0,13

В ходе анализа взаимосвязей между содержанием фактора роста соединительной ткани и эхокардиографическими параметрами в общей группе больных значимых корреляций не обнаружено: для фракции выброса левого желудочка – $r=-0,24$, $p=0,15$; для диаметра левого предсердия – $r=0,14$; $p=0,41$; для конечно-диастолического объема левого желудочка – $r=-0,14$; $p=0,41$; для диаметра правого желудочка – $r=0,18$; $p=0,29$. Однако в подгруппе больных с хронической сердечной недостаточностью зарегистрирована сильная прямая корреляция между концентрацией ФРСТ и диаметром правого желудочка ($r=0,74$; $p=0,02$), а также левого предсердия ($r=0,51$; $p=0,07$). При регрессионном анализе уровень ФРСТ оказался одним из значимых факторов, связанных с диаметром правого желудочка ($\beta=0,58$; $p=0,004$), расчетным давлением в легочной артерии ($\beta=0,62$; $p=0,00006$) и диаметром левого предсердия ($\beta=0,46$; $p=0,045$).

Между содержанием ФРСТ в крови и всеми показателями минеральной плотности костной ткани при корреляционном анализе никаких существенных взаимосвязей не выявлено: $r=-0,27$, $p=0,17$ – для корреляции между ФРСТ и показателями МПКТ в поясничном отделе позвоночника, $r=-0,26$, $p=0,19$ – для корреляции между ФРСТ и показателями МПКТ в проксимальном отделе бедренной кости. Следует отметить, что у женщин наблюдалась тенденция к обратной корреляции между показателями МПКТ и содержанием ФРСТ, не достигавшая, однако, уровня достоверности ($r=-0,31$; $p=0,1$).

Значимой взаимосвязи между концентрацией ФРСТ в крови и выраженностью старческой астении при корреляционном анализе не найдено: $r=-0,18$, $p=0,3$ – для корреляции между ФРСТ и показателями опросника «Возраст не помеха». Не отмечена также корреляция между концентрацией ФРСТ и функциональными способностями больных: $r=0,18$; $p=0,3$ – для корреляции между ФРСТ и значениями шкалы базовой активности в повседневной жизни; $r=-0,04$, $p=0,8$ – для корреляции между ФРСТ и показателями шкалы инструментальной активности в повседневной жизни.

Настоящая работа представляет собой одно из первых клинических исследований в России и одно из немногочисленных исследований в мире, посвященное изучению роли фактора роста соединительной ткани при различной патологии у лиц старческого возраста. Этот фактор роста привлек к себе внимание тем, что некоторые авторы рассматривают его в качестве одного из биомаркеров старения. Однако в нашем исследовании содержание ФРСТ у лиц старческого возраста оказалось ниже, чем у молодых людей контрольной группы; при этом не было найдено никаких взаимосвязей между его уровнем и возрастом участников исследования. Стоит отметить, что установленного диапазона нормальных величин ФРСТ не существует, поэтому мы (аналогично зарубежным исследователям) за основу взяли медиану данного показателя.

В изученной группе больных не обнаружено различий по концентрации ФРСТ у лиц, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, и без него. В отличие от наших данных, в двух крупных исследованиях с участием 1227 и 952 пациентов было обнаружено, что повышенные уровни ФРСТ являются независимым фактором риска

возникновения инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин [7, 8]. Различия в результатах нашего и вышеуказанных исследований могут быть обусловлены характеристиками изучаемых групп больных, прежде всего, их возрастом и полом. Средний возраст пациентов, включенных в основные исследования ФРСТ, составлял 57-62 года, тогда как участников данной работы – 88 лет. В нашей работе основной группой были женщины (71%), в то время как в других исследованиях доля женщин была значительно ниже (4-22%) [7, 8]. Еще одно отличие связано с тем, что в изученной группе все больные имели множественную коморбидную патологию (артериальную гипертензию, цереброваскулярные заболевания, ХСН, сахарный диабет и другое), которая могла повлиять на полученные результаты.

В подгруппе больных с клинически значимой хронической сердечной недостаточностью содержание ФРСТ было достоверно выше, чем у пациентов без ХСН. Наши данные подтверждаются результатами и других немногочисленных исследований [11-13]. В недавнем исследовании Chi H. и соавторов с участием 114 пациентов с диастолической сердечной недостаточностью выявлено, что уровни ФРСТ в этой группе больных существенно выше, чем в контрольной и коррелируют с эхокардиографическими показателями диастолической дисфункции [12]. В другой работе также было показано повышение содержания ФРСТ у 52 пациентов с ХСН и достоверная корреляция этого фактора со степенью тяжести ХСН, концентрацией мозгового натрийуретического пептида и эхокардиографическими показателями диастолической, но не систолической, дисфункции [13]. В представленном здесь исследовании практически во всех случаях была диагностирована ХСН с сохраненной фракцией выброса и лишь у 1 больного этот показатель был ниже 50%. По нашим данным уровень ФРСТ оказался одним из значимых факторов, связанных с диаметром правого желудочка, расчетным давлением в легочной артерии и диаметром левого предсердия. Полученные нами результаты косвенно подтверждают мнение других авторов о возможном профибротическом эффекте ФРСТ, приводящем к усугублению сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, характерной, прежде всего, для лиц старческого возраста.

В изученной группе больных каких-либо различий по содержанию ФРСТ у пациентов с фибрилляцией предсердий и лиц без этой аритмии не выявлено. В отличие от наших данных, в других исследованиях продемонстрирована важная роль ФРСТ в развитии фиброза и дилатации предсердий и связанной с этим фибрилляции [14-16]. Следует отметить, что 79% наших пациентов имели дилатацию предсердий и, вероятно, ожидаемо связанный с возрастом фиброз предсердий, поэтому в данной группе больных возможный профибротический эффект ФРСТ мог нивелироваться за счет других факторов.

В нашей группе больных не обнаружено различий в концентрации ФРСТ у лиц, перенесших в прошлом ОНМК, и без инсульта в анамнезе. В то же время в исследовании Leeuwis J.W. и соавторов у пациентов с ОНМК содержание ФРСТ было достоверно выше, чем

у больных с транзиторными ишемическими атаками, однако в этой работе ФРСТ определяли в атеросклеротических бляшках, удаленных во время каротидной эндартерэктомии [17].

В настоящем исследовании выявлена обратная корреляция между концентрацией ФРСТ и показателями артериального давления, особенно – диастолического. В одном из самых крупных клинических исследований по изучению ФРСТ больные с низким уровнем ФРСТ имели достоверно меньшее артериальное давление, чем лица с наиболее высокими показателями ФРСТ [8]. Однако в этой работе средний уровень систолического и диастолического артериального давления составлял 127 и 73 мм рт. ст., соответственно, тогда как в нашей – 142 и 81 мм рт. ст. В египетском исследовании с участием 60 больных сахарным диабетом 2 типа также не обнаружено значимой взаимосвязи между концентрацией ФРСТ и показателями артериального давления [18]. Стоит подчеркнуть, что все наши больные страдали артериальной гипертензией в отличие от 2-х вышеуказанных исследований, где частота гипертензии составляла от 30 до 80%, в зависимости от подгруппы [8, 18].

По нашим данным отмечена достоверная обратная взаимосвязь между содержанием ФРСТ и общего холестерина, а также холестерина ЛНП. В отличие от полученных нами результатов, по данным двух клинических исследований наблюдалась прямая корреляция между ФРСТ и данными липидами [7, 8]. Следует отметить, что в настоящем клиническом исследовании выявлены существенные гендерные отличия по взаимосвязи между ФРСТ и липидами крови. Так, у женщин отмечалась значимая обратная корреляция между уровнем ФРСТ и общего холестерина, холестерина ЛНП, триглицеридов и индексом атерогенности, достигавшая наиболее высокой достоверности в случае общего холестерина ($r=-0,65$; $p=0,0002$). Напротив, у мужчин наблюдалась тенденция к прямой взаимосвязи между ФРСТ и показателями липидного состава крови, которая, однако, не достигала степени статистической достоверности. В исследовании Hunt K. и соавторов, обнаруживших прямую взаимосвязь между ФРСТ и липидами, 97% пациентов были мужчинами, в отличие от наших 29%, что могло сказаться на полученных результатах [8].

В наших наблюдениях содержание ФРСТ у больных с пневмосклерозом было достоверно выше, чем у пациентов без данной патологии. В экспериментальных работах также была продемонстрирована значимая роль ФРСТ в развитии и прогрессировании легочного фиброза за счет активации коллагена I типа [19]. Наряду с этим, в одном из исследований по изучению экспрессии ФРСТ в эпителиальных клетках бронхов человека и экспериментальных животных было показано, что экспрессия этого фактора связана с ускорением клеточного старения [20].

В нашей группе больных с диагностированным остеопорозом и без остеопороза достоверных различий по содержанию ФРСТ не выявлено. Однако у женщин наблюдалась отрицательная корреляция между показателями МПКТ и концентрацией ФРСТ, не достигавшая, тем не менее, статистической достоверности. В экспериментальных исследованиях было показано, что ФРСТ, который экспрессируется и секретируется остеобластами во время пролиферации, дифференцировки, образования костей и заживления переломов, регулирует остеогенез [21]. На основании результатов этих экспериментов было высказано предположение, что патологическая экспрессия ФРСТ может быть новым механизмом развития сенильного остеопороза путем подавления функции остеобластов [21]. Клинические исследования по роли ФРСТ при остеопорозе отсутствуют.

В нашей работе не обнаружено значимой взаимосвязи между содержанием ФРСТ и функциональными способностями больных, а также выраженностью старческой астении. Изучение роли ФРСТ при саркопении и старческой астении ранее не проводилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данного пилотного исследования у больных старческого возраста с ИБС было выявлено значимое влияние фактора роста соединительной ткани на эхокардиографические показатели миокардиальной дисфункции и течение ХСН, что косвенно подтверждает возможную роль этого фактора роста в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности. Отмечена также тенденция к более высокому содержанию ФРСТ у больных с фибрилляцией предсердий, свидетельствующая о возможном участии этого фактора в процессах фиброза и ремоделирования предсердий. Вместе с тем достоверно более высокое содержание ФРСТ обнаружено у больных с пневмосклерозом, что может косвенно говорить о значимой роли этого фактора в развитии и прогрессировании легочного фиброза. Выявлены, кроме того, достоверные обратные корреляции между концентрацией ФРСТ в крови и показателями липидного и углеводного обмена, требующие, однако, проведения дополнительных исследований для установления конкретных патогенетических взаимосвязей между ФРСТ и различными метаболическими нарушениями. Небольшая выборка больных и крайне вариабельные значения ФРСТ не позволяют в настоящий момент делать однозначные выводы о роли данного фактора роста при различных коморбидных состояниях. Необходимы дальнейшие исследования по изучению роли фактора роста соединительной ткани в процессах старения и развитии ряда возраст-ассоциированных заболеваний у лиц старческого возраста.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО**Информация об авторах:**

Тополянская Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии №2, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; врач-терапевт, Госпиталь для ветеранов войн №3.

E-mail: sshekshina@yahoo.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4131-8432>

Елисеева Татьяна Алексеевна, врач 6 гериатрического отделения, Госпиталь для ветеранов войн №3.

E-mail: eliseet@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6921-0589>

Турна Ольга Игоревна, врач 6 гериатрического отделения, Госпиталь для ветеранов войн №3.

E-mail: olga1414@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2933-7550>

Вакуленко Ольга Николаевна, заведующий 6 гериатрическим отделением, Госпиталь для ветеранов войн №3.

E-mail: onv.62@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4139-5075>

Вклад авторов:

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределён следующим образом:

Тополянская С.В. – концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание рукописи;

Елисеева Т.А., Турна О.И., Вакуленко О.Н. – сбор и анализ данных.

Источник финансирования:

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов:

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

Заявление о доступности данных:

Не применимо

Этическое утверждение:

Авторы утверждают, что все процедуры, использованные в данной работе, соответствуют этическим стандартам учреждений, проводившим исследование и соответствующим Основам законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан, а также Хельсинкской декларации в редакции 2013 года.

Информированное согласие на публикацию:

Пациенты (законные опекуны) дали устное согласие на публикацию данных.

ADDITIONAL INFORMATION**Information about the authors:**

Svetlana V. Topolyanskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Hospital Therapy Department №2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; general practitioner, War Veterans' Hospital No. 3.

E-mail: sshekshina@yahoo.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4131-8432>

Tatyana A. Eliseeva, physician, 6 Geriatric Department, War Veterans' Hospital No. 3.

E-mail: eliseet@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6921-0589>

Olga I. Turna, physician, 6 Geriatric Department, War Veterans' Hospital No. 3.

E-mail: olga1414@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2933-7550>

Olga N. Vakulenko, Head of the Geriatric Department, War Veterans' Hospital No. 3.

E-mail: onv.62@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4139-5075>

Author's contribution:

All authors confirm their authorship according to the ICMJE criteria (all authors contributed significantly to the conception, study design and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Special contribution:

Topolyanskaya S.V. – study concept and design, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing;

Eliseeva T.A., Turna O.I., Vakulenko O.N. – data collection and analysis.

Source of funding:

This study was not supported by any external sources of funding.

Disclosure:

The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethics Approval:

The authors state that all the procedures used in this paper comply with the ethical standards of the institutions that carried out the study and comply with the Fundamentals of Health Legislation of the Russian Federation, as well as with the Helsinki Declaration as revised in 2013.

Consent for Publication:

Consent of patients (their representatives) to the processing and publication of non-personalized data was obtained.

Список литературы / References

1. Arnott J.A., Lambi A.G., Mundy C. et al. The role of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in skeletogenesis. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*. 2011; 21(1): 43-69. <https://doi.org/10.1615/critreveukargeneexpr.v21.i1.40>
2. Ponticos M. Connective tissue growth factor (CCN2) in blood vessels. *Vascular Pharmacology*. 2013; 58(3): 189-93. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2013.01.004>
3. Cicha I., Yilmaz A., Klein M. et al. Connective tissue growth factor is overexpressed in complicated atherosclerotic plaques and induces mononuclear cell chemotaxis in vitro. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005; 25(5): 1008-13. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000162173.27682.7b>
4. Cicha I., Yilmaz A., Suzuki Y., et al. Connective tissue growth factor is released from platelets under high shear stress and is differentially expressed in endothelium along atherosclerotic plaques. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2006; 35(1-2): 203-206.
5. Meng Y., Tian C., Liu L., Wang L., Chang Q. Elevated expression of connective tissue growth factor, osteopontin and increased collagen content in human ascending thoracic aortic aneurysms. *Vascular*. 2014; 22(1): 20-27. <https://doi.org/10.1177/1708538112472282>
6. Sachdeva J., Mahajan A., Cheng J. et al. Smooth muscle cell-specific haploinsufficiency restricts the progression of abdominal aortic aneurysm by modulating CTGF expression. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0178538. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178538>
7. Gerritsen K.G., Falke L.L., van Vuuren S.H. et al for the SMART Study Group. Plasma CTGF is independently related to an increased risk of cardiovascular events and mortality in patients with atherosclerotic disease: the SMART study. *Growth Factors*. 2016; 34(3-4): 149-58. <https://doi.org/10.1080/08977194.2016.1210142>
8. Hunt K.J., Jaffa M.A., Garrett S.M. et al. Plasma connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) levels predict myocardial infarction in the veterans affairs diabetes trial (VADT) cohort. *Diabetes Care*. 2018; 41(4): 840-46. <https://doi.org/10.2337/dc17-2083>
9. Ungvari Z., Valcarcel-Ares M.N., Tarantini S. et al. Connective tissue growth factor (CTGF) in age-related vascular pathologies. *GeroScience*. 2017; 39(5-6): 491-98. <https://doi.org/10.1007/s11357-017-9995-5>
10. Jun J.I.I., Lau L.F. CCN2 induces cellular senescence in fibroblasts. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2017; 11(1): 15-23. <https://doi.org/10.1007/s12079-016-0359-1>
11. Behnes M., Brueckmann M., Lang S. et al. Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2): Diagnostic and prognostic value in acute heart failure. *Clinical Research in Cardiology*. 2014; 103(2): 107-116. <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0626-6>
12. Chi H., Feng H., Shang X. et al. Circulating Connective Tissue Growth Factor Is Associated with Diastolic Dysfunction in Patients with Diastolic Heart Failure. *Cardiology*. 2019; 143(3-4): 77-84. <https://doi.org/10.1159/000499179>
13. Koitabashi N., Arai M., Niwano K. et al. Plasma connective tissue growth factor is a novel potential biomarker of cardiac dysfunction in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2008; 10(4): 373-79. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.02.011>
14. Ko W.C., Hong C.Y., Hou S.M. et al. Elevated expression of connective tissue growth factor in human atrial fibrillation and angiotensin II-treated cardiomyocytes. *Circulation Journal*. 2011; 75(7): 1592-1600. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0892>
15. Chen J.Q., Guo Y.S., Chen Q. et al. TGFβ1 and HGF regulate CTGF expression in human atrial fibroblasts and are involved in atrial remodelling in patients with rheumatic heart disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019; 23(4): 3032-39. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14165>
16. Wang Q., Wang X., Yin L. et al. Human Epicardial Adipose Tissue cTGF Expression is an Independent Risk Factor for Atrial Fibrillation and Highly Associated with Atrial Fibrosis. *Scientific Reports*. 2018; 8(1): 3585. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21911-y>
17. Leeuwis J.W., Nguyen T.O., Theunissen M.G.J. et al. Connective tissue growth factor is associated with a stable atherosclerotic plaque phenotype and is involved in plaque stabilization after stroke. *Stroke*. 2010; 41(12): 2979-2981. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589036>
18. Naguib M., Rashed L. Urinary connective tissue growth factor level in relation to nephropathy and retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Kasr Al Ainy Medical Journal*. 2018; 24(1): 14-18. https://doi.org/10.4103/kamj.kamj_39_17
19. Lipson K.E., Wong C., Teng Y., Spong S. CTGF is a central mediator of tissue remodeling and fibrosis and its inhibition can reverse the process of fibrosis. *Fibrogenesis & Tissue Repair*. 2012; 5(1): S24. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-5-S1-S24>
20. Jang J.H., Chand H.S., Bruse S., et al. Connective Tissue Growth Factor Promotes Pulmonary Epithelial Cell Senescence and Is Associated with COPD Severity. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017; 14(2): 228-37. <https://doi.org/10.1080/15412555.2016.1262340>
21. Xu B., Wang X., Wu C. et al. Flavonoid compound icariin enhances BMP-2 induced differentiation and signalling by targeting to connective tissue growth factor (CTGF) in SAMP6 osteoblasts. *PLoS One*. 2018; 13(7): e0200367. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200367>

