Профилактическая медицина
2020, Т. 23, №5, с. 124-131
https://doi.org/10.17116/profmed202023051124

The Russian Journal of Preventive Medicine
2020, vol. 23, no 5, pp. 124-131
https://doi.org/10.17116/profmed202023051124

Анализ уровня пентраксина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II—IV функциональных классов и метаболическим синдромом

© Р.Н. ШЕПЕЛЬ, О.М. ДРАПКИНА, Е.С. БУЛГАКОВА, Л.Э. ВАСИЛЬЕВА, Б.Б. ШОЙБОНОВ, В.А. ВЫГОДИН, М.С. ПОКРОВСКАЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить уровень пентраксина-3 (PTX-3) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза II—IV функционального класса (ФК) по NYHA и выявить возможные связи с наличием метаболического синдрома (МС) и течением заболевания.

Материал и методы. Обследованы 180 пациентов с ХСН ишемического генеза II—IV ФК, из них 90 пациентов с МС и 90 — без МС. Возраст пациентов в группе МС на момент включения в исследование составил 56,0 [46; 63] года, в группе без МС — 59,5 [51; 70] года (p=0,498). Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее сбор жалоб, изучение анамнеза, физикальное обследование, антропометрические измерения, лабораторное и инструментальное исследование, в том числе исследование уровня PTX-3.

Результаты. В группе пациентов с ХСН и МС по сравнению с группой с ХСН и без МС преобладали больные с отягощенным наследственным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) (50% против 34%), с артериальной гипертонией (38% против 24%), более высоким ИМТ (30,4 [27,9; 35] кг/м^2 против 24,5 [23; 27] кг/м^2), большей выраженностью одышки (67% при нагрузке и 32% в покое против 64% при нагрузке и 24% в покое) и большей частотой увеличения массы тела за последнюю неделю (44% против 19%), а также более высоким уровнем глюкозы (6,0 [5,4; 6,7] против 5,0 [4,7; 5,2]) и менее высоким креатинином (85 [71; 99] против 87 [74; 121]) (p<0,05). У пациентов с ХСН и МС по сравнению с пациентами с ХСН и без МС отмечалось более выраженное структурное ремоделирование миокарда. Средний уровень PTX-3 у пациентов с ХСН и МС составляет 79 нг/мл, без МС — 98 нг/мл (p=0,924). У пациентов с ХСН и МС уровень PTX-3 показал статистически значимую корреляцию с величиной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (r= –0,281) и размером левого предсердия (ЛП) (r=0,198), а также с большим числом баллов по ШОКС (r=0,246) и меньшим показателем теста с 6-минутной ходьбой (r= –0,297; p<0,05). У пациентов с ХСН без МС уровень PTX-3 показал статистически значимую корреляцию с величиной ФВ ЛЖ (r= –0,187) и размером ЛП (r=0,192), а также с бóльшим числом баллов по ШОКС (r=0,232) и меньшим показателем теста с 6-минутной ходьбой (r= –0,196), с выраженностью одышки (r=0,135), отеков (r=0,175) и одышки лежа (положения в постели) (r=0,126; p<0,05).

Заключение. У пациентов с ХСН ишемического генеза II—IV ФК по NYHA в клинических исследованиях целесообразна оценка концентрации PTX-3 в качестве фактора, ассоциированного с ее неблагоприятным течением. Вероятное влияние МС на уровень PTX-3 целесообразно учитывать при планировании дизайна исследований, направленных на оценку его прогностической значимости в отношении ССЗ.

Ключевые слова: *метаболический синдром, ангиогенез, пентраксин-3, сердечная недостаточность, ожирение.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Шепель Р.Н. — https://orcid.org/0000-0002-8984-9056; eLibrary SPIN: 3115-0515
Драпкина О.М. — https://orcid.org/0000-0002-4453-8430; eLibrary SPIN: 4456-1297
Булгакова Е.С. — https://orcid.org/0000-0002-5126-1097; eLibrary SPIN: 2466-5073
Васильева Л.Э. — https://orcid.org/0000-0002-5294-4930; eLibrary SPIN: 3560-8830
Шойбонов Б.Б. — eLibrary SPIN: 5412-9790
Выгодин В.А. — https://orcid.org/0000-0003-0615-4548
Покровская М.С. — https://orcid.org/0000-0001-6985-7131
Автор, ответственный за переписку: Васильева Л.Э. — e-mail: lubasavvina1996@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Шепель Р.Н., Драпкина О.М., Булгакова Е.С., Васильева Л.Э., Шойбонов В.А., Выгодин Б.Б., Покровская М.С. Анализ уровня пентраксина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II—IV функциональных классов и метаболическим синдромом. *Профилактическая медицина.* 2020;23(5):124–131. https://doi.org/10.17116/profmed202023051124

Pentraxin-3 level analysis in patients with functional class II—IV ischemic chronic heart failure and metabolic syndrome

© R.N. SHEPEL, O.M. DRAPKINA, E.S. BULGAKOVA, L.E. VASILYEVA, B.B. SHOIBONOV, V.A. VYGODIN, M.S. POKROVSKAYA

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To estimate the pentraxin-3 (PTX-3) level in patients with functional class (FC) (NYHA) II—IV ischemic chronic heart failure (CHF), to identify possible relationship with associated metabolic syndrome (MS) and clinical course.

Material and methods. 180 patients with FC II—IV ischemic CHF were examined (90 with MS, and 90 without MS). At the time of inclusion in the study the age of patients in the MS group was 56 [46; 63] years, in the group without MS — 59.5 [51; 70] years. All patients underwent the comprehensive examination including complaints registration, medical history study, physical examination, anthropometric measurements, laboratory and instrumental examination including PTX-3 level.

Results. In the group of patients with CHF and MS, compared with the group with CHF and without MS, there are people predominate with burdened hereditary history of CVD (50% vs 34%), arterial hypertension (38% vs 24%), higher body mass index (30.4 [27.9; 35] kg/m^2 vs 24.5 [23; 27] kg/m^2), higher severity of dyspnea (67% during exercise and 32% at rest vs 64% during exercise and 24% at rest), higher frequency of increase in body weight over past week (44% versus 19%), higher glucose level (6.0 [5.4; 6.7] vs 5.0 [4.7; 5.2] and lower creatinine level (85 [71; 99] vs 87 [74; 121]) (p<0.05). Patients with CHF and MS compared with patients with CHF and without MS have more severe structural myocardial remodeling. The average PTX-3 level in patients with CHF and MS is 79 ng/ml, without MS —98 ng/ml (p=0.924). In patients with CHF and MS the PTX-3 level showed statistically significant correlation with the value of left ventricle ejection fraction (LVEF) (r= –0.281) and size of LV (r=0.198), higher score of Clinical Assessment Scale (CAS) modified by V.Y. Mareev (r=0.246) and lower six-minute walking test (6MWT) score (r= –0.297; p<0,05). In patients with CHF without MS, the PTX-3 level showed statistically significant correlation with the values of LVEF (r= –0.187) and size of LV (r=0.192), higher CAS score (r=0.232) and lower 6MWT score (r= –0.196), higher severity of swelling (r=0.175), severity of dyspnea (r=0.135) and dyspnea in lying position (r=0.126; p<0.05).

Conclusion. In clinical trials of patients with FC II-IV (NYHA) ischemic CHF, it is advisable to estimate the PTX-3 concentration as the factor associated with its adverse course. It is advisable to take into consideration the likely influence of MS on the PTX-3 level when performing studies of its prognostic significance in relation to CVD.

Keywords: *metabolic syndrome, angiogenesis, pentraxin-3, heart failure, obesity.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Shepel R.N. — https://orcid.org/0000-0002-8984-9056; eLibrary SPIN: 3115-0515
Drapkina O.M. — https://orcid.org/0000-0002-4453-8430; eLibrary SPIN: 4456-1297
Bulgakova E.S. — https://orcid.org/0000-0002-5126-1097; eLibrary SPIN: 2466-5073
Vasilyeva L.E. — https://orcid.org/0000-0002-5294-4930; eLibrary SPIN: 3560-8830
Shoibonov B.B. — eLibrary SPIN: 5412-9790
Vygodin V.A. — https://orcid.org/0000-0003-0615-4548
Pokrovskaya M.S. — https://orcid.org/0000-0001-6985-7131
Corresponding author: Vasilyeva L.E. — e-mail: lubasavvina1996@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Shepel RN, Drapkina OM, Bulgakova ES, Vasilyeva LE, Shoibonov BB, Vygodin VA, Pokrovskaya MS. Pentraxin-3 level analysis in patients with functional class II—IV ischemic chronic heart failure and metabolic syndrome. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(5):124–131. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/profmed202023051124

Введение

Сердечная недостаточность является сложным гетерогенным синдромом, развивающимся в результате нарушения функции или структуры сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или во время нагрузки, ассоциированным с симптомами одышки, слабости, а также с периферическими отеками [1]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящий момент является одной из основных проблем общественного здоровья, имеет высокую и непрерывно возрастающую распространенность, которая ведет к внушительной заболеваемости и смертности населения как в России, так и во всем мире [2]. Меры вторичной профилактики ХСН, включающие госпитализацию пациентов с тяжелым прогрессирующим течением заболевания, дорогостоящее кардиохирургическое и медикаментозное лечение, требуют существенных финансовых расходов на здравоохранение. Поэтому раннее выявление ХСН крайне важно для улучшения качества жизни и снижения преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В развитых странах ХСН выявляется у 1—2% взрослого населения. Среди пациентов старше 70 лет более чем у 10% имеется высокий риск развития данного заболевания [1]. В России по результатам крупных эпидемиологических исследований ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-АГ распространенность ХСН превышает мировой показатель в 7 раз, достигая 7%, и продолжает увеличиваться в среднем на 1,2 случая на 1 000 населения в год [3].

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность факторов риска (ФР), включающую гипергликемию, высокое артериальное давление (АД), центральное ожирение и нарушения липидного обмена [4]. Согласно ряду исследований, наличие МС повышает риск развития ХСН. Так, в исследовании NHANES III (Третье национальное обследование состояния здоровья и питания; 1988—1994 гг.) у участников с МС в 2 раза чаще диагностировалась ХСН, а частота ее выявления возрастала с увеличением количества компонентов МС [5].

Установлено, что ожирение является ФР развития ХСН [2]. В исследовании Framingham Heart Study с участием 5881 пациента было обнаружено, что при увеличении индекса массы тела (ИМТ) на 1 единицу риск ХСН увеличивался на 5% для мужчин и на 7% для женщин [6]. Примечательно, что в греческом когортном исследовании пациенты с МС и нормальным ИМТ были подвержены более высокому риску ССЗ по сравнению с лицами с ожирением и без МС [7].

На сегодняшний день с целью поиска маркеров для ранней диагностики и стратификации риска МС было прове-

дено множество исследований, в том числе посвященных изучению маркеров ангиогенеза, в частности PTX-3 [8].

Ангиогенез, в свою очередь, участвует в развитии ассоциированных с МС заболеваний и прогрессировании МС с участием сосудистых дефектов вследствие ангиогенного дисбаланса, подтвержденного исследованиями [9]. Существует также ряд исследований, свидетельствующих о связи уровня PTX-3 и таких компонентов МС, как липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), ИМТ [10—12].

Учитывая высокую распространенность МС не только в общей популяции, но и среди пациентов с ХСН, а также множественное разнонаправленное влияние PTX-3, является актуальным изучение его уровня у пациентов с ХСН и пациентов с ХСН в сочетании с МС.

Цель настоящего исследования — изучение уровня PTX-3 у пациентов с ХСН ишемического генеза II—IV ФК (NYHA), выявление возможной взаимосвязи с наличием ассоциированного МС и течением заболевания.

Материал и методы

В исследование были включены 180 пациентов, находившихся на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России с февраля 2017 г. по ноябрь 2019 г., согласно критериям включения, которые на основе клинических, лабораторных и инструментальных показателей были сформированы в две группы: 1-я группа — 90 пациентов с ХСН и наличием МС; 2-я группа — 90 пациентов с ХСН и без МС.

Критерии включения в исследование: 1) мужчины и женщины старше 18 лет, являющиеся гражданами Российской Федерации, проживающие в Москве или в Московской области; 2) подписание письменного информированного добровольного согласия на участие в клиническом исследовании, на обработку персональных данных и на биобанкирование крови; 3) наличие ХСН ишемического генеза II—IV ФК (NYHA); 4) наличие или отсутствие МС в соответствии с основными критериями на момент включения в исследование.

Критерии исключения: 1) женщины в период беременности, раннего послеродового периода, периода лактации; 2) анамнестические сведения о наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами в течение последних 12 мес; 3) злоупотребление алкоголем (⩾8 баллов по тесту идентификации расстройств, связанных с употреблением алкоголя, AUDIT); 4) психические и неврологические заболевания с частичной или полной утратой дееспособности (по данным анамнеза); 5) заболевания соединительной ткани; 6) клапанные пороки сердца; 7) некоронарогенные заболевания миокарда; 8) сахарный диабет.

МС диагностировали при выявлении у пациента основного и двух (или более) дополнительных критериев в соответствии с рекомендациями экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2-й пересмотр) [13]. Оценка тяжести клинических проявлений ХСН проводилась при помощи шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) [14]. Функциональный класс ХСН по NYHA устанавливался посредством теста с 6-минутной ходьбой по стандартной методике.

Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, антропометрические измерения, лабораторное и инструментальное исследование, в том числе исследование уровня PTX-3.

Всем пациентам проведена электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях с целью исключения признаков ишемии миокарда, определения признаков гипертрофии миокарда, рубцовых изменений, диагностики нарушений ритма и проводимости, ЭКГ-признаков электролитных расстройств и медикаментозного влияния.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась для оценки структурных изменений сердца, характерных для ХСН, с применением ультразвуковой системы Philips Medical Systems IE-33 (Германия) секторным датчиком S 5-1 с частотой излучения 2,5 МГц. Оценивались такие параметры, как толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ); массы миокарда; конечного систолического и диастолического объема (КСО и КДО) и размеров левого желудочка (ЛЖ); фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ); ударного объема ЛЖ; размеров правого желудочка (ПЖ); систолического и диастолического давления в легочной артерии (СДЛА и ДДЛА); размеров и объема левого предсердия (ЛП), размеров правого предсердия (ПП); размера дуги и корня аорты, а также состояние клапанного аппарата и перикарда, региональная сократимость миокарда.

Выполнялся забор крови для биохимического анализа, определения уровня NT-proBNP и биобанкирование крови с дальнейшим определением PTX-3.

На основании наличия МС проводилась стратификация пациента в одну из групп на основании результатов лабораторно-инструментального обследования. После распределения в группу методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) пациентам определяли уровни PTX-3 из биообразцов, взятых при скрининговом визите. Построение калибровочного графика и конечный расчет концентрации PTX-3 производили по стандартной для иммуноферментного анализа технологии.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel, Statistica 10.0 («Statsoft», США). Для проверки распределения числовых показателей на соответствие гауссовскому был использован тест Шапиро—Уилка. Результаты описательной статистики представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона (Me [Q_1; Q_3]), среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), абсолютного числа и доли (абс. (%)). Для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический критерий Манна—Уитни, более двух независимых выборок — критерий Краскела—Уоллиса с поправкой Бонферонни на количество групп. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Всего в исследовании приняли участие 180 пациентов (43,8% женщин и 56,2% мужчин) в возрасте 30—85 лет, из них 90 пациентов с ХСН и МС (1-я группа) и 90 с ХСН без МС (2-я группа). При оценке тяжести состояния пациента с ХСН число набранных баллов по ШОКС варьировалось от 4 до 10 баллов. По результатам теста с 6-минутной ходьбой преобладали пациенты с ХСН II ФК (54%) за счет эффективного лечения ХСН.

Пациенты 1-й и 2-й групп были сопоставимы по полу и возрасту. В результате сравнения групп было установлено, что отдельные компоненты МС, такие как артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение, высокие показатели ИМТ, объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ), повешенная глюкоза натощак, чаще выявлялись у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й, поскольку ожирение, АГ и гипергликемия являются компонентами МС, а также более часто выявлялся отягощенный наследственный анамнез по ССЗ, что связано с генетическим характером кардиометаболических нарушений **(табл. 1)**. У пациентов 1-й группы определялись бóльшая выраженность одышки и бóльшая частота увеличения массы тела за последнюю неделю (p<0,05), что обусловлено более тяжелым течением ХСН в сочетании с МС и усилением выраженности одышки у пациентов с ожирением.

Сравнение групп по показателям биохимического анализа **(см. табл. 1)** показало, что уровни креатинина преобладали у пациентов 2-й группы в среднем на 2 мкмоль/л без диагностической значимости. Остальные биохимические показатели, в том числе показатели липидного обмена, также не имели статистически значимых межгрупповых различий за счет приема пациентами лекарственной терапии.

Анализ гемодинамических показателей всех 180 пациентов обеих групп выявил средние значения: систолического АД (САД) — 131,4±11,4 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) — 82,1±6,4 мм рт.ст., частоты сердечных сокращений (ЧСС) — 64,6±5,6 уд/мин **(см. табл. 1)**. У пациентов 1-й группы уровень САД на обеих руках был на 1—2 мм рт.ст. выше по сравнению с пациентами 2-й группы (p<0,001), что согласуется с данными о большей сложности контроля АД у пациентов с комплексом метаболических нарушений, в том числе с ожирением. Остальные показатели (ДАД, ЧДД и ЧСС) в группах не имели значимых различий.

Сравнение по классам лекарственных препаратов, являющихся основными в лечении ХСН и способными повлиять на клиническое течение данного заболевания и процесс ангиогенеза, показало, что группы были сопоставимы по лекарственной терапии, потенциально влияющей на клиническое течение ХСН, МС и уровни изучаемых пептидов **(см. табл. 1)**.

При анализе результатов ЭхоКГ-параметров среди пациентов было выявлено, что при отсутствии значимых различий в линейных размерах предсердий значения конечного диастолического и систолического размера ЛЖ, а также связанных с ними показателей КДО и КСО, были значимо выше у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы, в то же время группы были сопоставимы по выраженности клинических проявлений ХСН, оцененных по ШОКС, и уровню NT-proBNP **(см. табл. 1)**.

Определение уровня концентрации PTX-3 у пациентов с ХСН в зависимости от наличия МС не выявило статистически значимых различий: уровень PTX-3 в 1-й группе —79 [53; 169] пг/мл, во 2-й группе — 98 [54; 152] пг/мл (p=0,924).

У пациентов 1-й группы была отмечена сниженная концентрация PTX-3, что согласуется с данными ряда исследований, демонстрирующих обратную связь уровня PTX-3 с МС и его компонентами (ИМТ, ОТ).

Согласно полученным результатам **(табл. 2)**, уровень PTX-3 в обеих группах — как у пациентов с ХСН и МС, так и у пациентов с ХСН без МС — показал статистически значимую корреляцию с величиной ФВЛЖ (r= –0,281, p=0,004 в 1-й группе; r= –0,187, p=0,014 во 2-й группе) и размером ЛП (r=0,198, p=0,026 в 1-й группе; r=0,192, p=0,034 во 2-й группе), а также с большим числом баллов

Таблица 1. **Сравнение показателей пациентов обеих групп**

Table 1. **Comparison of patient indicators of both groups**

Показатель	Пациенты с МС (n=90)	Пациенты без МС (n=90)	p
Клинический показатель			
Возраст, лет (Me [Q_1; Q_3])	56 [46; 63]	59 [51; 70]	0,498
Мужской пол, %	60	50	0,118
Курение, %	23	27	0,486
Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ, %	50	34	0,025
Нал ичие семейного анамнеза по ожирению,%	27	18	0,129
АГ, %	38	24	0,045
ФП,%	22	27	0,103
Тест с 6-минутной ходьбой, м (Me [Q_1; Q_3])	326 [287; 390]	331 [317; 401]	0,201
Баллы по ШОКС (Me [Q_1; Q_3])	6 [5; 6]	6 [5; 7]	0,111
1) одышка:			
нет	1	12	0,028
при нагрузке	67	64	
в покое	32	24	
2) изменение массы тела	44	19	0,034
3) перебои в работе сердца	22	27	0,301
4) положение в постели:			0,402
горизонтально	66	68	
приподнят головной конец	33	29	
пробуждения от удушья	1	3	
5) набухшие шейные вены:			0,208
нет	96	98	
лежа	4	2	

Продолжение табл. 1 см. на след. стр.

Показатель	Пациенты с МС (n=90)	Пациенты без МС (n=90)	p
6) хрипы в легких:			0,281
нет	52	50	
нижние отделы	48	44	
до лопаток	0	6	
7) ритм галопа: нет	100	100	
8) печень:			0,303
не увеличена	50	52	
до 5 см	36	32	
более 5 см	14	16	
9) отеки:			0,352
нет	25	33	
пастозность	67	64	
отек	8	2	
Рост, см (Me [Q_1; Q_3])	170 [164; 176]	174 [166; 180	0,062
Масса тела, кг (Me [Q_1; Q_3])	88 [80; 99]	74 [70; 80]	<0,001
ИМТ, кг/м^2 (Me [Q_1; Q_3])	30,4 [27,9; 35]	24,5 [23; 27]	<0,001
Наличие абдоминального ожирения, %	100	62	<0,001
ОТ, см (Me [Q_1; Q_3])	102 [96; 110]	91 [86; 94]	<0,001
ОБ, см (Me [Q_1; Q_3])	105 [99; 110]	96 [92; 98]	<0,001
ОТ/ОБ (см), Me [Q1; Q3]	0,98 [0,94; 1]	0,94 [0,9; 0,97]	<0,001
САД слева, мм рт.ст. (Me [Q_1; Q_3])	131 [125; 140]	130 [120; 132]	<0,001
ДАД слева, мм рт.ст. (Me [Q_1; Q_3])	80 [80; 86]	80 [80; 86]	0,289
САД справа, мм рт.ст. (Me [Q_1; Q_3])	130 [125; 140]	128 [120; 132]	<0,001
ДАД справа, мм рт.ст. (Me [Q_1; Q_3])	80 [80; 86]	81 [80; 86]	0,158
Пульсовое АД, мм рт.ст. (Me [Q_1; Q_3])	50 [45; 60]	45 [40; 50]	<0,001
ЧСС, уд/мин (Me [Q_1; Q_3])	64 [61; 66]	63 [60; 68]	0,880
ЧДД, в мин (Me [Q_1; Q_3])	16 [16; 17]	16 [16; 17]	0,106
Биохимические показатели (Me [Q_1; Q_3]):			
Глюкоза, ммоль/л	6,0 [5,4; 6,7]	5,0 [4,7; 5,2]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	85 [71; 99]	87 [74; 121]	0,039
АЛТ, ед/л	20 [15; 26]	20 [16; 25]	0,802
АСТ, ед/л	21 [16; 25]	23 [18; 26]	0,092
ОХС, ммоль/л	4,2 [3,7; 5,4]	4,1 [3,6; 5,1]	0,313
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,1	1,1±0,1	0,615
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,6 [1,9; 3,2]	2,5 [1,8; 3,1]	0,264
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,6 [0,5; 0,8]	0,6 [0,4; 0,7]	0,073
ТГ, ммоль/л	1,3 [1; 1,7]	1,2 [0,9; 1,6]	0,069
NT-proBNP, нг/мл	406 [170; 509]	399 [205; 492]	0,197
Доля пациентов, принимающих указанный препарат, %:			
Ацетилсалициловая кислота	28	33	0,362
Бета-адреноблокаторы	41	50	0,187
Блокаторы рецепторов к ангиотензину	20	20	0,990
Блокаторы кальциевых каналов	10	3	0,604
Диуретики	39	31	0,229
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	45	52	0,301
Клопидогрел	10	3	0,064
Статины	52	50	0,720
ЭхоКГ:			
ЛП Р1, см	4,7 [4,1; 5]	4,6 [4,4; 5]	0,770
ЛП Р2, см	6,3 [5,4; 6,7]	6,2 [5,7; 6,7]	0,696
ПП Р1, см	4,2 [3,8; 4,9]	4,2 [3,9; 4,6]	0,598
ПП Р2, см	5,8 [5,1; 6,4]	5,6 [5,1; 6,3]	0,495
КДР, см	5,6 [5,3; 6,1]	5,5 [5,1; 6]	0,024
КСР, см	4,4 [3,6; 5]	4,0 [3,4; 4,6]	0,006
КДО, мл	153 [135; 187]	147 [123; 180]	0,024
КСО, мл	87 [54; 118]	72 [66; 84]	0,006
ФВЛЖ, %	47,1±9,8	46,9±10,1	0,005

Таблица 2. **Связи с уровнем PTX-3 показателей пациентов обеих групп**
Table 2. **PTX-3 level association with patient indicators of both groups**

Показатель	Пациенты с МС (*n*=90)	Пациенты без МС (*n*=90)
Возраст, лет (Me [Q_1; Q_3])	–0,114	0,018
Тест с 6-минутной ходьбой, м (Me [Q_1; Q_3])	–0,297*	–0,196*
Баллы по ШОКС (Me [Q_1; Q_3])	0,246*	0,232*
ИМТ, кг/м^2 (Me [Q_1; Q_3])	0,028	0,092
ОТ, см (Me [Q_1; Q_3])	0,004	0,208
ОБ, см (Me [Q_1; Q_3])	–0,028	0,223
САД слева, мм рт.ст. (Me [Q_1; Q_3])	–0,022	0,031
ДАД слева, мм рт.ст. (Me [Q_1; Q_3])	–0,095	0,051
САД справа, мм рт.ст. (Me [Q_1; Q_3])	–0,109	0,015
ДАД справа, мм рт.ст. (Me [Q_1; Q_3])	–0,047	0,020
ЧСС, уд/мин (Me [Q_1; Q_3])	–0,090	0,035
ЧДД, в мин (Me [Q_1; Q_3])	–0,030	–0,097
Глюкоза, ммоль	–0,022	–0,059
Креатинин, мкмоль/л	0,051	0,017
АЛТ, ед/л	0,100	0,026
АСТ, ед/л	0,055	–0,031
ОХС, ммоль/л	–0,063	–0,149
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,003	0,014
ХС ЛПНП, ммоль/л	–0,069	–0,133
ХС ЛОНП, ммоль/л	–0,014	–0,041
ТГ, ммоль/л	–0,003	–0,038
NT-proBNP, нг/мл	0,123	–0,148
ЛП Р1, см	0,198*	0,192*
ЛП Р2, см	–0,012	0,014
ПП Р1, см	0,133	0,027
ПП Р2, см	0,031	0,014
МЖП, см	0,127	0,014
ЗСЛЖ, см	0,036	0,025
КДО, мл	–0,017	0,122
КСО, мл	–0,011	0,137
ФВЛЖ, %	–0,281*	–0,187*

Примечание. * — p<0,05.
Note. * — p<0,05.

по ШОКС (r=0,246, p=0,034 в 1-й группе, r=0,232, p=0,028 во 2-й группе) и меньшим показателем теста с 6-минутной ходьбой (r= –0,297, p=0,041 в 1-й группе; r= –0,196, p=0,036 во 2-й группе). При дополнительном анализе на корреляции с отдельными пунктами ШОКС во 2-й группе выявлена корреляция уровня PTX-3 с наличием одышки (r=0,135, p=0,029), отеков (r=0,175, p=0,013) и положением в постели (r=0,126, p=0,043).

Обсуждение

В исследованиях на животных экспрессия PTX-3 на молекулярном уровне коррелировала с активацией фибротического процесса, что обусловлено тесной патогенетической связью процессов воспаления и фиброза и ролью PTX-3 как маркера воспаления.

В ранее проведенных исследованиях указывается, что дефицит PTX-3 связан с воспалением сосудов, что свидетельствует о защитной роли PTX-3 при ССЗ [16]. В исследованиях с участием человека уровень PTX-3 в плазме негативно ассоциировался с уровнями ИМТ, ТГ и жировой массы тела, а также адипонектина и глюкозо-стимулированной секреции инсулина [17, 18]. В других исследованиях снижение ИМТ и жировой массы тела было связано с повышением уровня PTX-3 в сыворотке [17]. PTX-3, как адипокин и адипонектин, обладает противовоспалительным и антидиабетическим свойствами. Также выявлено, что окислительный стресс может влиять на выработку PTX-3 адипоцитами у больных с ожирением [19]. Экспрессия PTX3 регулируется уровнем ЛПВП, и снижение их уровня может объяснить более низкий уровень PTX-3 у людей с ожирением [20].

Результаты исследования J. Matsubara и соавт. [15] показали, что уровни PTX-3 были выше в группе с ХСН и сохранной ФВ, по сравнению с группой без ХСН в диагнозе, а у пациентов с ХСН со сниженной ФВ уровень PTX-3 был выше, чем у пациентов с ХСН с сохранной ФВ. Таким образом, подтверждена ранее высказываемая исследователями гипотеза, что PTX-3 можно рассматривать не только как провоспалительный маркер, но и как дополнительный биомаркер риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХСН ишемического генеза. Поскольку PTX-3 является потенциальным предиктором ССЗ и компонентов МС, это побудило нас оценить, существует ли корреляция между уровнем PTX-3 у пациентов с ХСН и МС. Результаты исследований, изучавших связь данного маркера с МС, противоречивы. Так, согласно результатам двух зарубежных исследований по изучению связи уровня PTX-3 с МС, бы-

ло определено, что достоверно более высокие уровни РТХ-3 наблюдались у больных с МС, чем у лиц без МС, причем существует положительная корреляция уровня РТХ-3 с тяжестью МС, что противоречит большинству исследований где, напротив, уровни РТХ-3 в плазме были ниже у пациентов с МС по сравнению с лицами без МС [11, 21]. Возможно, высокие уровни РТХ-3 у пациентов с МС наблюдались в связи с разницей в критериях включения, например, у большинства пациентов был диагностирован сахарный диабет и, следовательно, имелось фоновое хроническое воспаление. Кроме того, эти пациенты имели относительно более низкий уровень ЛПВП, что может быть причиной более высокого уровня РТХ-3 при увеличении количества компонентов МС.

В настоящем исследовании корреляции РТХ-3 с компонентами МС не имели статистической значимости и не продемонстрировали значимого влияния изучаемых компонентов МС на уровень РТХ-3. В то же время полученные данные об отсутствии корреляций не исключают роли РТХ-3 в процессах, связанных с МС, поскольку могут указывать на более сложное и разнонаправленное многофакторное действие, выходящее за рамки изученных в настоящем исследовании связей.

Таким образом, вышеперечисленные расхождения в результатах исследований могут быть связаны с анализом относительно небольшого числа субъектов и/или сужением выборки, вследствие включения групп населения, специфичных для конкретного заболевания [17].

Заключение

Среди пациентов с ХСН ишемического генеза II—IV ФК по NYHA и МС по сравнению с пациентами без МС преобладают лица с отягощенным наследственным анамнезом по ССЗ, с АГ, более высоким ИМТ, большей выраженностью одышки, большей частотой увеличения массы тела за последнюю неделю, более высоким уровнем глюкозы и менее высоким креатинином, а также отмечается более выраженное структурное ремоделирование миокарда.

Уровень РТХ-3 у пациентов с ХСН ишемического генеза II—IV ФК (NYHA) и наличием МС по сравнению с пациентами с ХСН без МС не показал достоверных различий (p=0,924), однако в группе с МС уровень РТХ-3 был ниже: 79 [53; 169] и 98 [54; 152] пг/мл соответственно, что согласуется с рядом проведенных крупных исследований.

У пациентов с ХСН и МС уровень РТХ-3 показал статистически значимую корреляцию с величиной ФВ ЛЖ и размером ЛП, а также с бóльшим числом баллов по ШОКС и меньшим показателем теста с 6-минутной ходьбой. У пациентов с ХСН без МС уровень РТХ-3 продемонстрировал статистически значимую корреляцию с величиной ФВ ЛЖ и размером ЛП, а также с бóльшим числом баллов по ШОКС и меньшим показателем теста с 6-минутной ходьбой, с выраженностью одышки, отеков и одышки лежа (положения в постели).

Таким образом, вероятное влияние МС на уровень РТХ-3 целесообразно учитывать при планировании дизайна исследований, направленных на оценку его прогностической значимости в отношении ССЗ. У пациентов с ХСН ишемического генеза II—IV ФК по NYHA в клинических исследованиях целесообразна оценка концентрации РТХ-3 в качестве фактора, ассоциированного с ее неблагоприятным течением.

Участие авторов:

Все члены группы авторов (Р.Н. Шепель, О.М. Драпкина, Е.С. Булгакова, Л.Э. Васильева, Б.Б. Шойбонов, В.А., Выгодин М.С. Покровская) отвечают всем четырем критериям авторства, сформулированным в рекомендациях ICMJE: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение для публикации рукописи; 4) согласие быть ответственным за все аспекты работы и предположение, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестном выполнении любой части представленного исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [published correction appears in Eur Heart J. 2016 Dec 30]. *Eur Heart J*. 2016; 37(27):2129-2200.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128

2. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, Jaarsma T, Krum H, Rastogi V, Rohde LE, Samal UC, Shimokawa H, Budi Siswanto B, Sliwa K, Filippatos G. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure*. 2014;1:4-25.
https://doi.org/10.1002/ehf2.12005

3. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чеснокова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(S6):8-164.
Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YuL, Vasyuk YuA, Garganeeva AA, Gendlin GE, Glezer MG, Gautier SV, Dovzhenko TV, Kobalava ZD, Koziolova NA, Koroteev AV, Mareev YuV, Ovchinnikov AG, Perepech NB, Tarlovskaya EI, Chesnikova AI, Shevchenko AO, Arutyunov GP, Belenkov YuN, Galyavich AS, Gilyarevsky SR, Drapkina OM, Duplyakov DV, Lopatin YuM, Sitnikova MYu, Skibitsky VV, Shlyakhto EV. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decom- pensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia*. 2018;58(6):8-164. (In Russ.).
https://doi.org/10.18087/cardio.2475

4. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, Jessup M, Kosiborod M, Pritchett AM, Ramasubbu K, Rosendorff C, Yancy C. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):535-578.
https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000450

5. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH. Association of metabolic syndrome and insulin resistance with congestive heart failure: findings from the

Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:67-73.
https://doi.org/10.1136/jech.2006.048173

6. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:305-313.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa020245

7. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, Tousoulis D, Katsilambros N, Stefanadis C. Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1343-1350.
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.047

8. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci*. 2016;13(1):25-38.
https://doi.org/10.7150/ijms.13800

9. Soares R, Costa C. *Oxidative stress, inflammation and angiogenesis in the metabolic syndrome.* Heidelberg: Springer; 2009.
https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9701-0

10. Karakas MF, Buyukkaya E, Kurt M, Motor S, Akcay AB, Karakas E, Buyukkaya Ş, Sen N. Serum pentraxin-3 levels are associated with the severity of metabolic syndrome. *Med Princ Pract*. 2013;22(3):274-279.
https://doi.org/10.1159/000343904

11. Lee R, Ahn HR, Shin MH, Kim HN, Lee YH, Choi SW, Kweon SS. Association of Plasma Pentraxin-3 Level with Lipid Levels and Cardiovascular Risk Factors in People with No History of Lipid-Lowering Medication: the Dong-gu Study. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(8):738-745.
https://doi.org/10.5551/jat.47167

12. Miyazaki T, Chiuve S, Sacks FM, Ridker PM, Libby P, Aikawa M. Plasma pentraxin 3 levels do not predict coronary events but reflect metabolic disorders in patients with coronary artery disease in the CARE trial. *PLoS One*. 2014;9(4):e94073.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094073

13. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома второй пересмотр. *Практическая медицина*. 2010;44:81-101. Ссылка активна на 10.06.20.
Experts recommendations of Russian Scientific Society of Cardiologists on diagnosis and treatment of metabolic syndrome, second revision. *Practical Medicine.* 2010;44:81-101. (In Russ.). Accessed June 10, 2020.
https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-ekspertov-vserossiyskogo-nauchnogo-obschestva-kardiologov-po-diagnostike-i-lecheniyu-metabolicheskogo-sindroma-vtoroy-1

14. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т, Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гарганеева А.А., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Козиолова Н.А., Коц Я.И., Лопатин Ю.М., Мартынов А.И., Моисеев В.С., Ревишвили А.Ш., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Соколов Е.И., Сторожаков Г.И., Фомин И.В., Чесникова А.И., Шляхто Е.В. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) 2012. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(7):379-472.
Mareev VJ, Ageev FT, Arutjunov GP, Koroteev AV, Mareev YuV, Ovchinnikov AG, Belenkov YuN, Vasyuk YuA, Galyavich AS, Garganeeva AA, Gilyarevskij SR, Glezer MG, Koziolova NA, Koc YaI, Lopatin YuM, Martynov AI, Moiseev VS, Revishvili ASh, Sitnikova MYu, Skibickij VV, Sokolov EI, Storozhakov GI, Fomin IV, Chesnikova AI, Shlyahto EV. National guidelines SSHF, the RSC and RSMST for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Recommendations RSSC. *Heart Failure Journal.* 2013;14(7):379-472. (In Russ.).

15. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, Sugamura K, Konishi M, Ohba K, Matsuzawa Y, Akiyama E, Yamamoto E, Sakamoto K, Nagayoshi Y, Kaikita K, Sumida H, Kim-Mitsuyama S, Ogawa H. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(7):861-869.
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.018

16. Norata GD, Marchesi P, Pulakazhi Venu VK, Pasqualini F, Anselmo A, Moalli F, Pizzitola I, Garlanda C, Mantovani A, Catapano AL. Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2009;120(8):699-708.
https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.806547

17. Witasp A, Carrero JJ, Michaëlsson K, Ahlström H, Kullberg J, Adamsson V, Risérus U, Larsson A, Helmersson-Karlqvist J, Lind L, Stenvinkel P, Arnlöv J. Inflammatory biomarker pentraxin 3 (PTX3) in relation to obesity, body fat depots and weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(5):1373-1379.
https://doi.org/10.1002/oby.20695

18. Osorio-Conles O, Guitart M, Chacón MR, Maymo-Masip E, Moreno-Navarrete JM, Montori-Grau M, Näf S, Fernandez-Real JM, Vendrell J, Gómez-Foix AM. Plasma PTX3 protein levels inversely correlate with insulin secretion and obesity, whereas visceral adipose tissue PTX3 gene expression is increased in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(6):1254-1261.
https://doi.org/10.1152/ajpendo.00163.2011

19. Tomandlova M, Jarkovsky J, Tomandl J, Kubkova L, Kala P, Littnerova S, Gottwaldova J, Kubena P, Ganovska E, Poloczek M, Spinar J, Mueller C, Mebazaa A, Pavkova Goldbergova M, Parenica J. Prognostic value of pentraxin-3 level in patients with STEMI and its relationship with heart failure and markers of oxidative stress. *Dis Markers.* 2015;159051.
https://doi.org/10.1155/2015/159051

20. Ogawa T, Kawano Y, Imamura T, Kawakita K, Sagara M, Matsuo T, Kakitsubata Y, Ishikawa T, Kitamura K, Hatakeyama K, Asada Y, Kodama T. Reciprocal contribution of pentraxin 3 and C-reactive protein to obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(9):1871-1874.
https://doi.org/10.1038/oby.2009.507

21. Zlibut A, Bocsan IC, Pop RM, Vesa SC, Bheecarry K, Revnic R, Cojan-Minzat B, Lupu S, Buzoianu AD, Agoston-Coldea L. Role of pentraxin-3 in risk assessment of patients with metabolic syndrome. *Physiol Int.* 2019;106(3):283-293.
https://doi.org/10.1556/2060.106.2019.18

Поступила 04.09.2020
Received 04.09.2020
Принята к печати 17.09.2020
Accepted 17.09.2020