

Пентраксин-3 – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности: литературный обзор

А.М. Алиева^{✉1}, Н.В. Теплова¹, М.А. Батов², К.В. Воронкова^{1,3}, Р.К. Валиев⁴, Л.М. Шнахова⁵, Т.В. Пинчук¹, А.М. Рахаев⁶, М.Р. Калова¹, И.Г. Никитин¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Центральная клиническая больница» РАН, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁶ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Кабардино-Балкарской Республике» Минтруда России, Нальчик, Россия

Аннотация

По данным многих исследований, воспаление играет весьма значимую роль в патогенезе сердечной недостаточности. Продемонстрировано увеличение уровней циркулирующих воспалительных маркеров и цитокинов, таких как С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкинов (ИЛ). СРБ вырабатывается в печени в ответ на стимуляцию различными цитокинами, в основном ИЛ-6, и является членом суперсемейства пентраксинов. Пентраксин-3, представляющий собой длинный пентраксин, имеет аналогичный с классическими короткими пентраксинами С-концевой домен пентраксина, но отличается от них наличием неродственного длинного N-концевого домена. Различные типы клеток могут продуцировать пентраксин-3 при воздействии первичных воспалительных сигналов, таких как ИЛ-1, TNF- α , окисленный липопротеин низкой плотности и микробные фрагменты (например, липополисахарид, липоарабиноманнаны). Данные на экспериментальных моделях животных продемонстрировали, что пентраксин-3 может выполнять кардиопротекторные и атеропротекторные роли посредством влияния на воспалительный процесс. Пентраксин-3 изучали в нескольких клинических исследованиях в качестве потенциального биологического маркера сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, пентраксин-3, хроническое воспаление, фракция выброса левого желудочка, биомаркеры
Для цитирования: Алиева А.М., Теплова Н.В., Батов М.А., Воронкова К.В., Валиев Р.К., Шнахова Л.М., Пинчук Т.В., Рахаев А.М., Калова М.Р., Никитин И.Г. Пентраксин-3 – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности: литературный обзор. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):53–59. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201382

REVIEW

Pentraxin-3 – a promising biological marker in heart failure: literature review

Amina M. Alieva^{✉1}, Natalia V. Teplova¹, Maxim A. Batov², Kira V. Voronkova^{1,3}, Ramiz K. Valiev⁴, Lidia M. Shnakhova⁵, Tatiana V. Pinchuk¹, Alik M. Rakhaev⁶, Marina R. Kalova¹, Igor G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

³Central Clinical Hospital RAS, Moscow, Russia;

⁴Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia;

⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁶Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkar Republic, Nalchik, Russia

Abstract

According to many studies, inflammation plays a very significant role in the pathogenesis of heart failure. Many studies have demonstrated an increase in circulating levels of inflammatory markers and cytokines such as C-reactive protein, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukins. C-reactive protein is produced in the liver in response to stimulation by various cytokines, mainly interleukin-6, and is a member of the pentraxin superfamily. Pentraxin-3, which is a long pentraxin, has a C-terminal domain of pentraxin similar to the classic short pentraxins, but differs from them in the presence of an unrelated long N-terminal domain. Various cell types can produce pentraxin-3 when exposed to primary inflammatory signals such as interleukin-1, tumor necrosis (TNF- α), oxidized low density lipoprotein, and microbial fragments (eg, lipopolysaccharide, lipoarabinomannans). Data in experimental animal models have demonstrated that pentraxin-3 can play cardioprotective and atheroprotective roles through its influence on the inflammatory process. Pentraxin-3 has been studied in several clinical protocols as a potential biomarker for cardiovascular disease.

Keywords: heart failure, pentraxin-3, chronic inflammation, left ventricular ejection fraction, biomarkers

For citation: Alieva AM, Teplova NV, Batov MA, Voronkova KV, Valiev RK, Shnakhova LM, Pinchuk TV, Rakhaev AM, Kalova MR, Nikitin IG. Pentraxin-3 – a promising biological marker in heart failure: literature review. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):53–59. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201382

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN-код: 2749-6427

Теплова Наталья Вадимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7181-4680

✉ **Amina M. Alieva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN code: 2749-6427

Natalia V. Teplova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7181-4680

Биомаркеры сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность (СН) является важной медицинской, социальной и экономической проблемой [1]. Распространенность СН составляет 2–3% среди взрослого населения развитых стран мира. У пациентов пожилого возраста риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) составляет более 10% [2]. По данным протоколов ЭПОХА-АГ и ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в Российской Федерации приближается к 7% [3]. ХСН – комплексный и гетерогенный синдром, который развивается вследствие нарушения функции сердца или его структуры. Это приводит к уменьшению насосной функции сердца и/или увеличению внутрисердечного давления в покое и во время физических нагрузок. Основными синдромами, характерными для ХСН, являются слабость, одышка и периферические отеки [3].

Поиск новых биологических маркеров, анализ патофизиологической роли и изменения их концентрации при разных вариантах лечения позволили понять многие патогенетические особенности развития и течения ХСН [1]. За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении сердечно-сосудистых биомаркеров. Ключевым стало внедрение в широкую клиническую практику исследования концентрации натрийуретических пептидов (НУП), используемых в качестве маркеров для диагностической и прогностической оценки пациентов с ХСН [4]. В настоящее время оценка значений мозгового НУП (BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) является «золотым стандартом» для диагностики ХСН и прогнозирования ее течения, однако ограничения, которые обусловлены влиянием многих факторов на показатели NT-proBNP, неоднозначность пороговых уровней и низкая информативность при СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) диктуют необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и более специфичных маркеров [1, 4].

Новые биологические маркеры, такие как маркер фиброза галектин-3 (GAL3), пептидный гормон адреномедуллин,

стимулирующий фактор роста ST2, хемокин CX3CL1, суррогатный маркер вазопрессина, с каждым годом становятся на шаг ближе к внедрению в медицинскую практику [5–7]. Чтобы найти новые маркеры для ранней диагностики и стратификации риска ХСН, были проведены исследования, посвященные анализу перспективного маркера воспаления пентраксина-3 (PTX3) [8, 9].

Воспаление является универсальной реакцией организма на различные повреждающие факторы, оно направлено на восстановление целостности тканей и минимизацию гибели клеток. Из поврежденных или погибших клеток выделяются окисленные продукты и белки поврежденного внеклеточного матрикса, их распознают сторожевые толл-подобные рецепторы (TLR), и это запускает провоспалительную реакцию. Активными участниками воспалительного ответа являются провоспалительные цитокины, в частности интерлейкины (ИЛ, IL) – ИЛ-1, 2, 6, 8, фактор некроза опухоли α (TNF- α), хемокины и их рецепторы, молекулы клеточной адгезии (интегрины, селектины и др.), а также белки острой фазы: С-реактивный белок (СРБ), РТХ3.

Воздействие провоспалительных цитокинов активирует фибробласты и кардиомиоциты в очаге воспаления. Активированные клетки начинают вырабатывать цитокины и факторы роста, которые служат мощными хемотаксантами и играют значительную роль в усилении воспалительной реакции. Нейтрофилы и моноциты выделяют трансформирующий фактор роста β , в том числе ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF15), который подавляет реакцию макрофагов и синтез протеолитических ферментов. У больных с ХСН воспалительные реакции приводят к повреждению кардиомиоцитов, их апоптозу и активации нейрогуморальных систем, которые способствуют запуску гибрации миокарда и его ремоделирования [8]. Выраженность воспалительного ответа в каждом конкретном случае определяется взаимодействием про- и противовоспалительных цитокинов (рис. 1) [8].

Батов Максим Александрович – врач-ординатор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: m.batov112@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3780-4358; SPIN-код: 5850-7711

Воронкова Кира Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ФГБНУ ЦКБ РАН. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru; SPIN-код: 1636-7627

Валиев Рамиз Камрадинович – канд. мед. наук, зав. онкохирургическим отд-нием №2 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: Radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716; SPIN-код: 2855-2867

Шнахова Лидия Мухамедовна – врач-терапевт ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: shnakhova_lm@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-3000-0987

Пинчук Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doktor2000@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7877-4407

Рахаев Алик Магомедович – д-р мед. наук, рук. экспертного состава ФКУ «ГБ МСЭ по Кабардино-Балкарской Республике». E-mail: alikrahaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9601-1174

Калова Марина Ризуановна – аспирант каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: marina717717@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8949-4523

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

Maxim A. Batov – Medical Resident, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: m.batov112@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3780-4358; SPIN code: 5850-7711

Kira V. Voronkova – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Central Clinical Hospital RAS. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru; SPIN code: 1636-7627

Ramiz K. Valiev – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Research Center. E-mail: Radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716; SPIN code: 2855-2867

Lidia M. Shnakhova – therapist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: shnakhova_lm@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-3000-0987

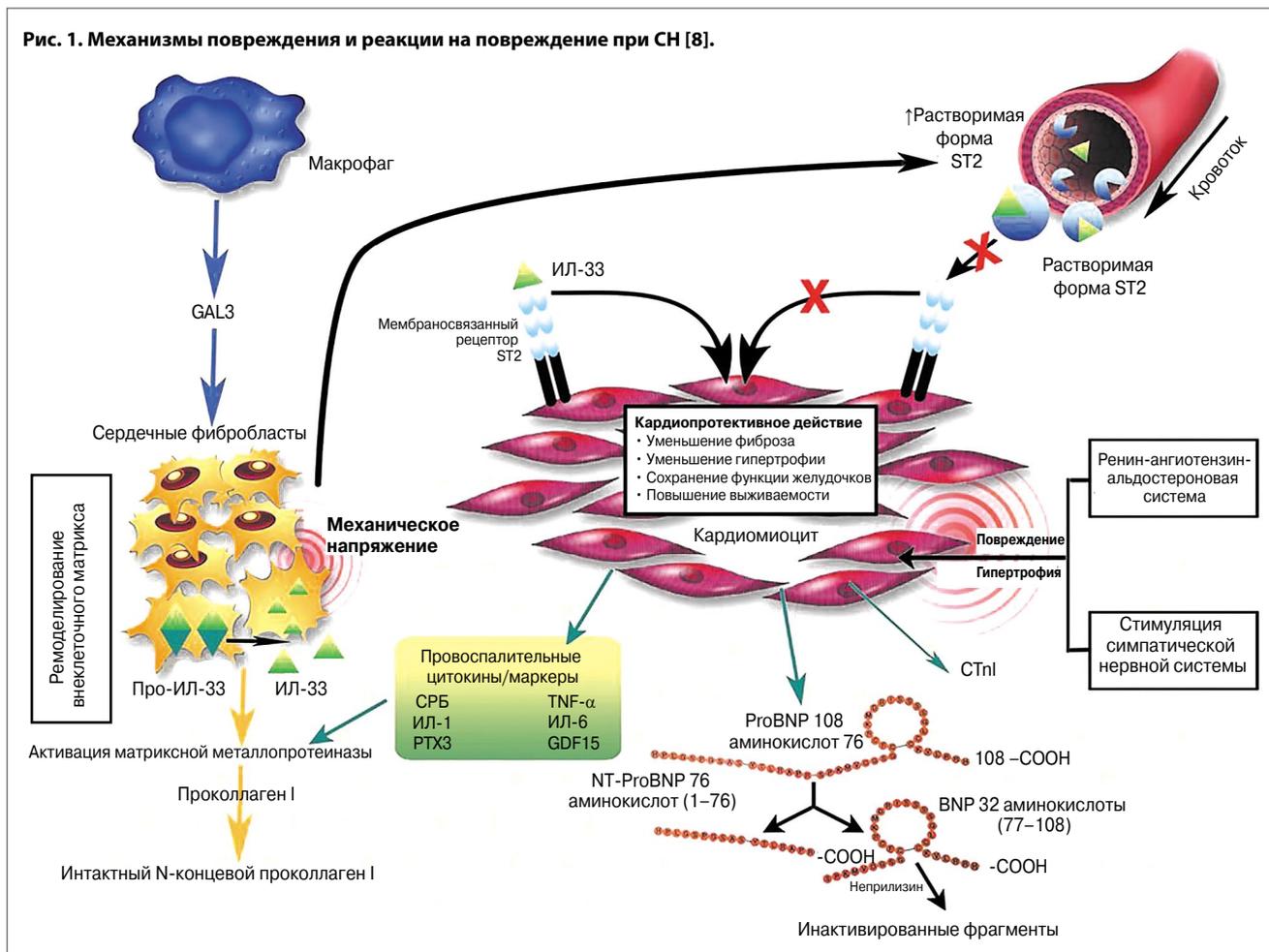
Tatiana V. Pinchuk – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doktor2000@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7877-4407

Alik M. Rakhayev – D. Sci. (Med.), Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkar Republic. E-mail: alikrahaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9601-1174

Marina R. Kalova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: marina717717@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8949-4523

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

Рис. 1. Механизмы повреждения и реакции на повреждение при СН [8].



Роль РТХ3 в развитии хронического воспаления при ХСН

РТХ3 является членом суперсемейства пентраксинов с циклической мультимерной структурой, которые включают СРБ и амилоидный компонент Р сыворотки (SAP). Пентраксины могут быть длинные и короткие. СРБ и SAP относятся к короткоцепочечным пентраксинам, а РТХ3, нейтральные пентраксины и нейтральный рецептор пентраксина – к длинноцепочечным. Короткие и длинные пентраксины синтезируются разными генами. С-терминальный конец белковой молекулы РТХ3 аналогичен СРБ и SAP; при этом N-терминальная часть отличается [9].

Фактически короткие и длинные пентраксины продуцируются разными типами клеток в ответ на разные стимулы и обладают разными молекулярными мишенями. Короткоцепочечные вырабатываются преимущественно печенью и индуцируются провоспалительными цитокинами, в основном ИЛ-6 [9]. Основными источниками РТХ3 являются сосудистые эндотелиальные клетки, моноциты, макрофаги, альвеолярные клетки, миелоидные дендритные клетки, адипоциты, фибробласты, гладкомышечные клетки, хондроциты и синовиальные клетки (рис. 2) [10].

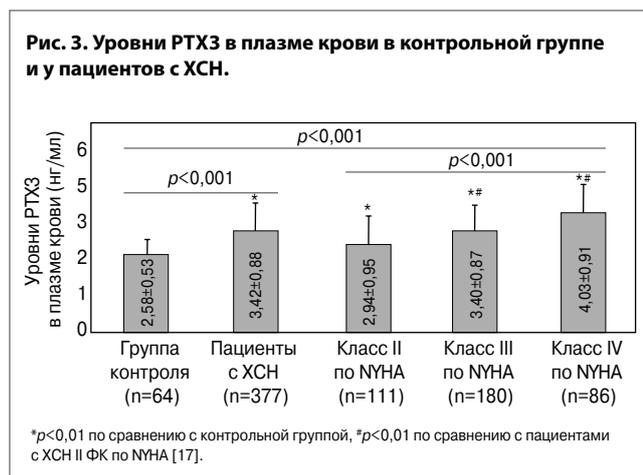
Провоспалительные цитокины ИЛ-1b и TNF-α, бактериальные фрагменты, взаимодействующие с TLR, такие как бактериальные липополисахариды, флагеллин и белки внешней мембраны, – это основные индукторы РТХ3. ИЛ-6, который является основным индуктором СРБ и SAP, не принимает участие в активации РТХ3 [10]. Полиморфно-ядерные лейкоциты, содержащие запас зрелого РТХ3, который продуцируется во время дифференциации от предшественников костного мозга, накапливаются в гранулах и высвобождаются в ответ на распознавание микробных антигенов или при повреждении ткани [11]. РТХ3 также участвует в отложении фибрина, уменьшает инфильтрацию нейтрофи-

Рис. 2. Клеточные источники и основные функции длинного пентраксина РТХ3 [10]



лов в воспаленных тканях и принимает участие в регуляции врожденного иммунитета. Противовоспалительные и атеропротекторные факторы, такие как липопротеины высокой плотности и ИЛ-10, индуцируют экспрессию РТХ3. Это также говорит в пользу регуливающей роли РТХ3 при врожденных и адаптивных иммунных ответах и о его антиатерогенных свойствах [12].

Для измерения уровней РТХ3 в крови был разработан и используется высокочувствительный (нижний предел обнаружения 0,1 нг/мл), специфический (отсутствие перекрестной реакции с человеческим СРБ и SAP) иммуноферментный анализ на основе оригинальных реагентов [13]. Уровень РТХ3 в плазме крови здоровых людей незначителен и



составляет менее 2 нг/мл, при этом отмечены более высокие показатели у женщин и увеличение концентрации маркера с возрастом. Концентрация РТХЗ быстро возрастает с пиком в 6–8 часов до значительных величин – порядка 200–800 нг/мл – при воспалении и инфекционных процессах, в частности при сепсисе и эндотоксиновом шоке [13].

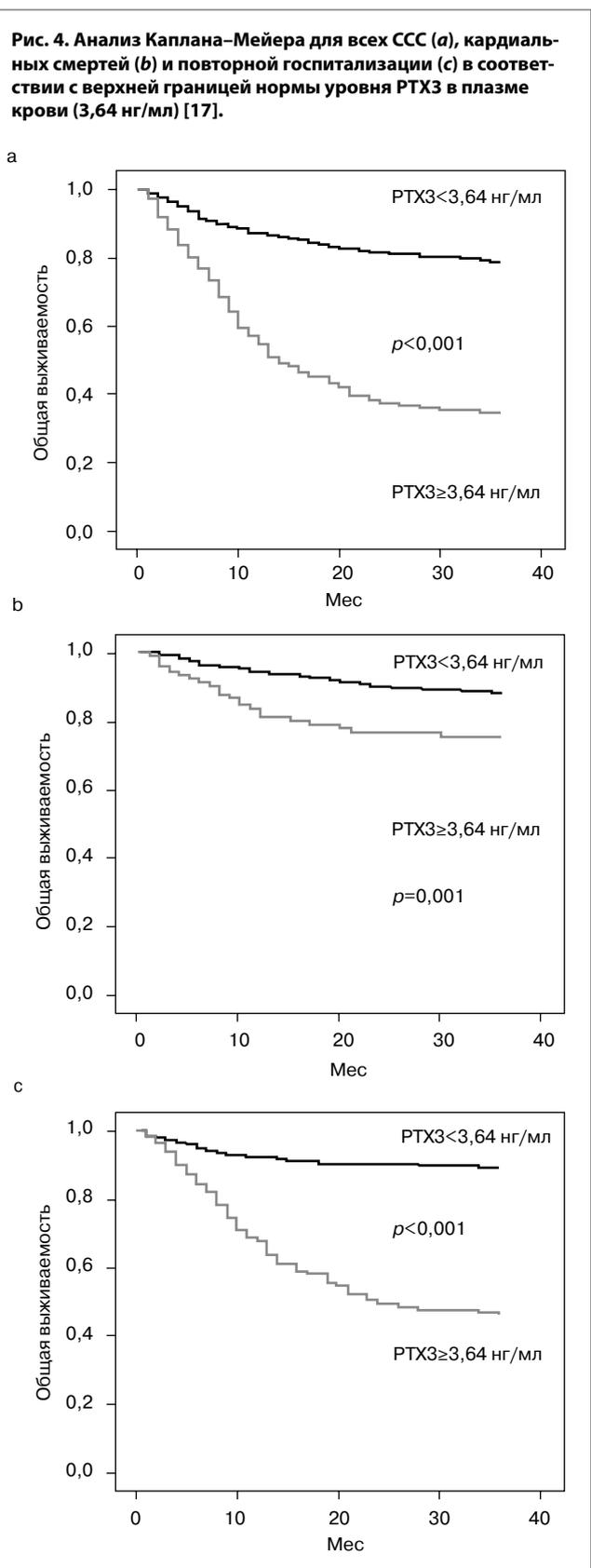
Роль воспаления в прогрессировании и исходе СН до конца неясна. Высокие уровни циркулирующих воспалительных молекул, в частности цитокинов и СРБ, связаны с более тяжелой СН и худшими исходами. Однако вопрос, является ли воспаление причиной или просто следствием заболевания, остается спорным. Кроме того, ни один из воспалительных цитокинов, измеряемых в плазме пациентов с СН, не может использоваться по отдельности в качестве прогностического маркера [14].

Прогностическая способность РТХЗ при ХСН

Прогностическая роль РТХЗ при ХСН со сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ была описана в нескольких небольших исследованиях, включавших менее 200 пациентов [10]. Уровни РТХЗ слабо коррелировали с показателями BNP; ROC-анализ (receiver operating characteristic) показал, что РТХЗ превосходит BNP в прогнозировании неблагоприятных исходов [10]. Ряд других исследований продемонстрировал, что лучшим прогностическим эффектом обладает совокупное исследование трех биологических маркеров: BNP, N-FABP и РТХЗ [15].

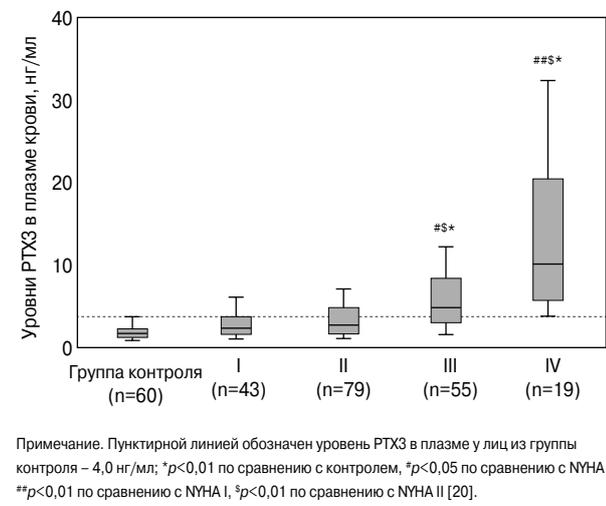
Уровни РТХЗ плазмы крови были изучены во время рандомизации и через 3 мес у 1233 пациентов в исследовании GISSI-HF и у 1457 пациентов международного исследования CORONA, в котором изучали действие розувастатина при ХСН [16]. Согласно полученным данным РТХЗ был независимо и значимо связан с тяжестью ХСН, уровни РТХЗ были выше у пожилых людей с дисфункцией желудочков, у пациентов с более выраженными симптомами и у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Изменения концентрации РТХЗ в плазме крови больных с ХСН через 3 мес после начала лечения по сравнению с первичными значениями были значимо связаны с риском летального исхода [16].

Задачей исследования Н. Liu и соавт. [17] было изучение прогностической пользы РТХЗ у 377 пациентов с ХСН. В течение 3 лет наблюдений оценивали неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ССС), которые включали летальные исходы, связанные с СССР, и повторную госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН. Уровни РТХЗ в плазме были значительно выше у пациентов с СН по сравнению с уровнями РТХЗ у пациентов без СН. Показатели РТХЗ росли по мере увеличения функционального класса (ФК) ХСН согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – New York Heart Association, NYHA (рис. 3).



Уровни РТХЗ в плазме крови пациентов с ХСН с неблагоприятными СССР были достоверно значимо выше, чем у больных без неблагоприятных СССР. Анализ Каплана–Мейера показал, что пациенты с уровнем РТХЗ ≥ 3,64 нг/мл имели более высокий риск неблагоприятных СССР по сравнению с пациентами, у которых уровень РТХЗ был ниже порогового значения. Многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса показала, что повышенный уровень РТХЗ был независимым фактором риска неблагоприятных СССР у па-

Рис. 5. Уровни РТХ3 в плазме крови обследованных людей (контрольная группа, больные с ХСН I–IV ФК по NYHA). Верхняя граница нормы РТХ3 в плазме крови определена по среднему значению +2SD



циентов с ХСН (отношение рисков – ОР 4,224). Таким образом, уровень РТХ3 в плазме крови показал себя как перспективный предиктор долгосрочного исхода у пациентов с ХСН независимо от сохранности функции ЛЖ (рис. 4) [17].

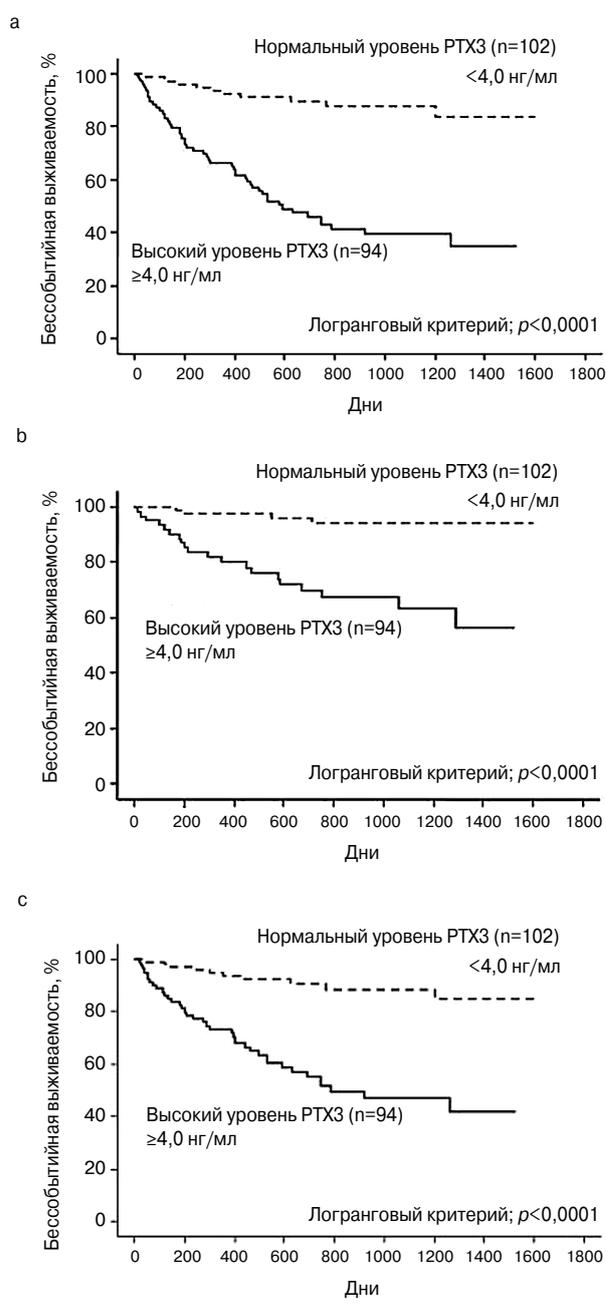
В 2014 г. были опубликованы данные исследования по оценке уровней РТХ3, высокочувствительного СРБ и VNP в плазме крови 360 пациентов с ХСН с нормальной ФВ ЛЖ. Авторы изучали частоту неблагоприятных ССС (инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, ишемического инсульта, госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, коронарной реваскуляризации, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний). В течение 30-месячного наблюдения у 106 пациентов зафиксировали неблагоприятные ССС. Эти события чаще встречались у лиц с высокими уровнями РТХ3 ($>3,0$ нг/мл), чем у больных с низкими показателями ($\leq 3,0$ нг/мл). Многофакторный анализ рисков показал, что РТХ3 (ОР 1,16; $p < 0,01$) и VNP (ОР 1,08; $p < 0,001$) являются значимыми предикторами неблагоприятных ССС [18].

Недавние исследования выявили, что уровни РТХ3 повышаются у пациентов с ХСН по мере увеличения ФК по NYHA. В рамках исследования была оценена экспрессия РТХ3, NT-proBNP и СРБ в крови больных с СН и в группе здоровых добровольцев того же возраста. Экспрессия РТХ3 была значительно выше у пациентов с СН на разных стадиях заболевания по сравнению со здоровыми людьми. Не было обнаружено статистически значимых отклонений уровней СРБ между группами, в то время как уровни NT-proBNP повышались в зависимости от тяжести заболевания (NYHA II ФК – 717 ± 41 пг/мл, NYHA III/IV ФК – 2764 ± 572 пг/мл; $p = 0,03$), а также по сравнению с группой контроля (0–155 пг/мл) [19].

В 2018 г. в отделении кардиологии Медицинского университета Фукусимы S. Suzuki и соавт. оценивали клиническую значимость РТХ3 у пациентов с ХСН. В исследование были включены 196 пациентов (112 мужчин и 84 женщины), средний возраст которых составил $68,3 \pm 13,3$ года [20]. Уровни РТХ3 в плазме крови были значительно выше у пациентов с СН, чем у лиц контрольной группы, и увеличивались с повышением ФК ХСН по NYHA (рис. 5).

Впоследствии участников исследования разделили на 2 подгруппы: в 1-ю вошли пациенты с нормальными значениями РТХ3 в плазме крови ($<4,0$ нг/мл, $n = 102$), во 2-ю – пациенты с высокими значениями ($>4,0$ нг/мл, $n = 94$). Частота кардиальной смерти и повторной госпитализации из-за декомпенсации СН была значительно выше у пациентов с высоким уровнем РТХ3, чем у пациентов с нор-

Рис. 6. Анализ Каплана–Мейера для всех ССС (а), кардиальных смертей (б) и повторных госпитализаций (с) у больных с высокими и нормальными значениями РТХ3 в плазме крови [20].



мальным уровнем (рис. 6). Регрессионный анализ рисков показал, что концентрация РТХ3 является независимым предиктором неблагоприятных ССС. Эти данные показывают, что РТХ3 в плазме крови является многообещающим биомаркером, который может помочь в прогнозировании клинических исходов у пациентов с ХСН [20].

В 2021 г. W. Chen и соавт. провели экспериментальную работу, чтобы изучить особенности РТХ3 у крыс с СН. Крыс лечили рекомбинантным белком РТХ3 и измеряли артериальное давление и эхокардиографические параметры. В плазме крови определяли уровни предсердного и мозгового НУП и РТХ3. У крыс с СН обнаружены повышенные значения РТХ3. После инъекции рекомбинантного белка РТХ3 отмечено улучшение параметров сердечной функции. Авторы пришли к выводу, что РТХ3 может снижать давление и концентрации предсердного и мозгового НУП в плазме у крыс с СН, а также уменьшать выраженность

воспаления, апоптоз кардиомиоцитов и патологические изменения в миокарде, что было подтверждено результатами морфологического и молекулярно-биологического исследований фрагментов миокарда крыс с СН, которым сделали инъекции рекомбинантного белка РТХ3 [21].

Весьма интересные данные были получены в исследовании Е.В. Базаевой. Концентрация РТХ3 в крови в состоянии покоя у пациентов с ХСН I–II ФК достоверно отличалась от этого показателя у здоровых людей в зависимости от величины ФВ ЛЖ. В ответ на физическую нагрузку уровень маркера у больных с ХСН достоверно увеличивался. Проведенный многофакторный анализ показал, что скручивание ЛЖ на высоте нагрузки, базальное кручение ЛЖ и уровень РТХ3 в покое в наибольшей степени ассоциированы с величиной ФВ ЛЖ. Согласно данным ROC-анализа у лиц с ХСН III ФК со сниженной ФВ ЛЖ диагностическая значимость РТХ3 в покое оказалась статистически достоверно высокой [22].

В 2020 г. отечественные ученые представили результаты исследования уровня РТХ3 у пациентов с ХСН ишемического генеза II–IV ФК и метаболическим синдромом. Средний показатель маркера у больных с ХСН и метаболическим синдромом (1-я группа) составил 79 нг/мл, без метаболического синдрома (2-я группа) – 98 нг/мл ($p=0,924$). У пациентов 1-й группы уровень маркера продемонстрировал статистически значимую корреляцию с величиной ФВ ЛЖ ($r=-0,281$) и размером левого предсердия ($r=0,198$), а также с большим количеством баллов по шкале оценки клинического состояния при ХСН ($r=0,246$) и с меньшим значением теста 6-минутной ходьбы ($r=-0,297$; $p<0,05$). У лиц 2-й группы концентрация РТХ3 показала значимую связь с величиной ФВ ЛЖ ($r=-0,187$) и размером левого предсердия ($r=0,192$), а также с большим количеством баллов по шкале оценки клинического состояния ($r=0,232$) и меньшим показателем теста 6-минутной ходьбы ($r=-0,196$; $p<0,05$), с выраженностью одышки ($r=0,135$), отеков нижних конечностей ($r=0,175$) и одышки в положении лежа ($r=0,126$; $p<0,05$). Авторы резюмировали, что больным с ХСН ишемического генеза II–IV ФК в клинических исследованиях следует оценивать уровни РТХ3 в качестве критерия, ассоциированного с ее неблагоприятным течением [23].

Согласно данным Вермонтского университета, полученным при наблюдении за пациентами с СН с сохраненной ФВ ЛЖ, концентрации высокочувствительного СРБ, ИЛ-6 и РТХ3 были значительно выше у больных при декомпенсации ХСН по сравнению с этими показателями у пациентов без декомпенсации ХСН. Уровень РТХ3 в плазме крови положительно коррелировал с индексом объема левого предсердия ($r=0,41$, $p=0,0017$) и массой миокарда ЛЖ ($r=0,26$; $p=0,0415$), в то время как TNF- α обратно коррелировал с соотношением максимальной скорости потока крови в фазу быстрого наполнения к максимальной скорости потока крови в систолу предсердий – E/A ($r=-0,31$; $p=0,0395$) [24].

В 2021 г. М. Yamamoto и соавт. провели исследование по оценке уровней растворимого ST2, РТХ3, GAL3 и высокочувствительного тропонина Т у пациентов с декомпенсированной СН [25]. Получена статистически значимая корреляция значений ST2 с возрастом, полом, индексом массы тела, диаметром нижней полой вены, концентрациями BNP, РТХ3, СРБ и уровнями GAL3. В ходе наблюдения констатировано 174 (28,4%) события, в том числе 58 случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и 116 повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН. Однако после внесения статистических поправок ST2 предсказал ССС для 13 клинических переменных (ОР 1,422; $p=0,018$). Связь между ST2 и ССС перестала быть статистически значимой после корректировки после поправки на BNP ($p=0,227$) за исключением подгруппы пациентов с сохраненной ФВ (ОР 1,925, $p=0,021$). GAL3 и высокочувствительный тропонин Т предсказывали риск конечной точки после поправки

на возраст и пол, но не были значимыми после поправки на клинические переменные [25].

Связь РТХ3 с другими биомаркерами хронического воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях остается малоизученной. В 2021 г. китайские ученые из Чжэнчжоуского университета провели исследование по оценке сывороточных уровней РТХ3 и синдекана-4 у детей с ХСН. Авторы резюмировали, что сывороточный РТХ3 и синдекан-4 участвуют в развитии и прогрессировании ремоделирования желудочков у детей с ХСН и могут использоваться в качестве маркеров для анализа сердечной деятельности и оценки результатов лечения детей с данной патологией [26].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день в арсенале биомедицинской практики находится большое количество современных биологических маркеров, которые позволяют понять патогенез СН, активность систем нейрорегуляции, выраженность повреждения миокарда, аспекты течения процессов воспаления и формирования фиброзной ткани в сердце, а также характер поражения других органов и систем человеческого организма [27, 28]. Представленный литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки нового маркера воспаления РТХ3. Ожидается, что дальнейшие исследования РТХ3 дадут ответ о возможности его использования в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования ССС у пациентов с ХСН [29, 30].

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины*. 2018;8(5):333-45 [Alieva AM, Reznik EV, Gasanova ET, et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archive of Internal Medicine*. 2018;8(5):333-45 (in Russian)]. DOI:10.20514 / 2226-6704-2018-8-5-333-345
2. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8(136):7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russ J Cardiol*. 2016;8(136):7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
3. Braunwald E. Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):1-20. DOI:10.1016/j.jchf.2012.10.002
4. Гаспарян А.Ж., Шелеков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у боль-

- ных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(4):101-8 [Gasparyan AZh, Shlevkov NB, Skvortsov AA. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60(4):101-8 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.4.n487
5. Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А., и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):145-9 [Aliyeva AM, Baykova IE, Kislyakov VA, et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(9):145-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000226
 6. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И., и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522-6 [Aliyeva AM, Pinchuk TV, Almazova II, et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.6.200606
 7. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Фракталкин и сердечно-сосудистые заболевания. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83-6 [Aliyeva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. Fractalkin and cardiovascular disease. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.5.200186
 8. Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(22):e1054-91. DOI:10.1161/CIR.0000000000000490
 9. Авербах М.М. (мл.), Губкина М.Ф., Панова Л.В. Содержание пентраксина 3 и С-реактивного протеина в сыворотке крови у больных туберкулезом органов дыхания детей и подростков с деструктивными процессами и малыми формами туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(9):44-8 [Averbakh MM (J), Gubkina MF, Panova LV. Content of pentraxin-3 and C-reactive protein in blood serum of children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis with destruction and minor forms of the disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(9):44-8 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2016-94-9-44-48
 10. Ristagno G, Fumagalli F, Bottazzi B, et al. Pentraxin 3 in Cardiovascular Disease. *Front Immunol*. 2019;10:823. DOI:10.3389/fimmu.2019.00823
 11. Jaillon S, Peri G, Delneste Y, et al. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *J Exp Med*. 2007;204(4):793-804. DOI:10.1084/jem.20061301
 12. Norata GD, Marchesi P, Pulakazhi Venu VK, et al. Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2009;120(8):699-708. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.806547
 13. Yamasaki K, Kurimura M, Kasai T, et al. Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(4):471-7. DOI:10.1515/CCLM.2009.110
 14. Nymo SH, Aukrust P, Kjekshus J, et al. Limited Added Value of Circulating Inflammatory Biomarkers in Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2017;5(4):256-64. DOI:10.1016/j.jchf.2017.01.008
 15. Ishino M, Takeishi Y, Niizeki T, et al. Risk stratification of chronic heart failure patients by multiple biomarkers: implications of BNP, H-FABP, and PTX3. *Circ J*. 2008;72(11):1800-5. DOI:10.1253/circj.cj-08-0157
 16. Latini R, Gullestad L, Masson S, et al. Pentraxin-3 in chronic heart failure: the CORONA and GISSI-HF trials. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(9):992-9. DOI:10.1093/eurjhf/hfs092
 17. Liu H, Guo X, Yao K, et al. Pentraxin-3 Predicts Long-Term Cardiac Events in Patients with Chronic Heart Failure. *Biomed Res Int*. 2015;817615. DOI:10.1155/2015/817615
 18. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Incremental prognostic significance of the elevated levels of pentraxin 3 in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4):e000928. DOI:10.1161/JAHA.114.000928
 19. Cabiatto M, Salvadori C, Verde A, Del Ry S. Pentraxin 3, a novel inflammatory marker in heart failure patients: its expression in whole blood as a function of clinical severity. *Frontiers Drug Chemistry Clinical Res*. 2018;1(3):1-5. DOI:10.15761/FDCCR.1000114
 20. Suzuki S, Takeishi Y. Molecular mechanisms and clinical features of heart failure. *Fukushima J Med Sci*. 2018;64(3):116-24. DOI:10.5387/fms.2018-17
 21. Chen W, Zhuang Y-S, Yang C-X, et al. The Protective Role of the Long Pentraxin PTX3 in Spontaneously Hypertensive Rats with Heart Failure. *Cardiovasc Toxicol*. 2021;21(10):808-19. DOI:10.1007/s12012-021-09671-0
 22. Базаева Е.В., Мясников Р.П., Метельская В.А., Бойцов С.А. Диагностическая значимость биохимических маркеров при хронической сердечной недостаточности со сниженной, пограничной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2017;57(3):39-45 [Bazaeva EV, Myasnikov RP, Metelskaya VA, Boytsov SA. Diagnostic value of biochemical markers in patients with chronic heart failure with reduced, borderline and preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiologiya*. 2017;57(3):39-45 (in Russian)]. DOI:10.18565/cardio.2017.3.39-45
 23. Шепель Р.Н., Драпкина О.М., Булгакова Е.С., и др. Анализ уровня пентраксина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II-IV функциональных классов и метаболическим синдромом. *Профилактическая медицина*. 2020;23(5):124-31 [Shepel RN, Drapkina OM, Bulgakova ES, et al. 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):124-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed202023051124
 24. Abernethy A, Raza S, Sun J-L, et al. Pro-Inflammatory Biomarkers in Stable Versus Acutely Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e007385. DOI:10.1161/JAHA.117.007385
 25. Yamamoto M, Seo Y, Ishizu T, et al. Comparison of Soluble ST2, Pentraxin-3, Galectin-3, and High-Sensitivity Troponin T of Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;27(11):1240-50. DOI:10.1016/j.cardfail.2021.05.025
 26. Zhang F-H, Zhao X-L, Feng S, An J-D. Change of serum levels of pentraxin-3 and syndecan-4 in children with chronic heart failure. *CJCP*. 2021;23(5):513-8. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2101108
 27. Шепель Р.Н., Драпкина О.М. Ангиогенез у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: фокус на эндотелиальный фактор роста сосудов, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(3):439-48 [Shepel RM, Drapkina OM. Angiogenesis in Patients with Chronic Heart Failure: Focus on Endothelial Vascular Growth Factor, Pentraxin-3 and Transforming Growth Factor Beta. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(3):439-48 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-02
 28. Гареева Д.Ф., Хамитова А.Ф., Лакман И.А., и др. Прогностическая значимость комбинации новых биомаркеров в долгосрочной стратификации неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3948 [Gareeva DF, Khamitova AF, Lakman IA, et al. Prognostic significance of a combination of novel biomarkers in the long-term stratification of adverse outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3948 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3948
 29. Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Анализ взаимосвязи иммунологических факторов и воспалительных маркеров с течением хронической сердечной недостаточности на фоне ревматоидного артрита. *Кардиология*. 2018;58(10):4-8 [Ankudinov AS, Kalyagin AN. Analysis of the interrelation between immune factors and inflammatory markers, and the course of chronic heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Kardiologiya*. 2018;58(10):4-8 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2495
 30. Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Иммунологическая оценка процесса фибрирования миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с ревматоидным артритом. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2021;1(57):16-24 [Ankudinov AS, Kalyagin AN. Immunological assessment of myocardial fibrosis in patients with chronic heart failure associated with rheumatoid arthritis. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2021;1(57):16-24 (in Russian)]. DOI:10.21685/2072-3032-2021-1-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2022



OMNIDOCTOR.RU