

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Ройтман А.П.<sup>1</sup>, Седова Н.А.<sup>1,2</sup>, Иванова Е.А.<sup>3</sup>, Годков М.А.<sup>1,4</sup>

## ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ И ГОРМОНОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, 125993, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ Консультативно-диагностический центр № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, 107564, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, 125284, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы, 129010, Москва, Россия

*Основными проявлениями метаболического синдрома (МС) являются нарушения углеводного, липидного обмена и их гормональной регуляции. Сочетанный характер метаболических нарушений может существенно влиять на течение и прогноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пожилых людей с МС.*

*Цель работы – определение особенностей сочетанного определения метаболических лабораторных показателей и биологических активных факторов жировой ткани у больных с ХСН и метаболическим синдромом при различных вариантах течения заболевания.*

*Было проведено сравнение группы пациентов, имеющих ХСН, осложненную МС (n=37) и группы пациентов с ХСН без МС (n=37). Были исследованы показатели липидного обмена – холестерин (ХС) и липопротеины (ЛП), липидтранспортной системы (АпоА1 и АпоВ), лептин, адипонектин и резистин и их взаимные соотношения. Оказалось показательным отношением уровней АпоВ/АпоА1, которое составило у больных ХСН без МС  $0,80 \pm 0,32$ , у больных ХСН с МС  $1,12 \pm 0,46$  ( $p < 0,05$ ). Выявлена значимая корреляционная связь соотношения уровней АпоВ/АпоА1 с абдоминальным ожирением ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ), функциональным классом ХСН ( $r = 0,463$ ,  $p < 0,05$ ), уровнем ХС-ЛПНП ( $r = 0,518$ ,  $p < 0,05$ ), триглицеридами ( $r = 0,476$ ,  $p < 0,05$ ). Также, значимые результаты получены для отношения лептин/адипонектин. Для этого соотношения вывели 4 ранга в зависимости от величины отношения лептин (нг/мл)/адипонектин (мкг/мл): менее 1 – придавался ранг 0, при значениях отношения в диапазоне 1 – 3 – ранг 1, в диапазоне 3,1 – 6 – ранг 2, при превышении значения 6 – ранг 3. Из 22 пациентов, у которых в исходе госпитализации достигнуто улучшение ХСН, все в начале госпитализации имели ранг 0 или 1 отношения АпоВ/АпоА1.*

*Ранжирование значений отношений уровней АпоВ/АпоА1 и особенно лептин/адипонектин может позволить предположить вероятность успешного лечения ХСН или вероятность ухудшения состояния пациентов, вплоть до летального исхода.*

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность; метаболический синдром; липидный обмен; аполипопротеины; холестерин; липопротеины; лептин; адипонектин; резистин.

**Для цитирования:** Ройтман А.П., Седова Н.А., Иванова Е.А., Годков М.А. Значение лабораторных показателей липидтранспортной системы и гормонов жировой ткани в оценке течения хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (2): 85-90.

DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-2-85-90>

**Для корреспонденции:** Ройтман Александр Польевич, д-р мед.наук, проф.; e-mail: a-roitman@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.11.2021

Принята к печати 10.01.2022

Опубликовано 23.02.2022

Roytman A.P.<sup>1</sup>, Sedova N.A.<sup>1,2</sup>, Ivanova E.A.<sup>3</sup>, Godkov M.A.<sup>1,4</sup>

## THE IMPORTANCE OF LABORATORY PARAMETERS OF THE LIPID TRANSPORT SYSTEM AND ADIPOSE TISSUE HORMONES IN ASSESSING THE COURSE OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation», 125993, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution «Consultative and Diagnostic Center No. 2 of the Moscow City Health Department», 107564, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution «S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department», 125284, Moscow, Russia;

<sup>4</sup> State Budgetary Healthcare Institution «N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Department of Healthcare», 129010, Moscow, Russia

*The main manifestations of metabolic syndrome (MS) are disorders of carbohydrate and lipid metabolism and their hormonal regulation. The combined nature of metabolic disorders can significantly affect the course and prognosis of CHF in elderly people with metabolic syndrome.*

*To determine the features of the combined effect of metabolic laboratory parameters and biological active factors of adipose tissue in patients with CHF and metabolic syndrome on the course of the disease. A comparison was made between a group of patients*

with CHF complicated by MS ( $n=37$ ) and a group of patients with CHF without MS ( $n=37$ ). The parameters of lipid metabolism (cholesterol CH and lipoproteins LP), the lipid transport system (ApoA1 and ApoB), leptin, adiponectin and resistin and their mutual relations were studied.

The ratio of ApoB/ApoA1 levels was indicative, which was  $0.80 \pm 0.32$  in patients with CHF without MS, and  $1.12 \pm 0.46$  in patients with CHF with MS ( $p < 0.05$ ). A significant correlation was found between the ratio of ApoB/ApoA1 levels and abdominal obesity ( $r=0.42$ ,  $p < 0.05$ ), functional class of CHF ( $r=0.463$ ,  $p < 0.05$ ), LDL-C level ( $r=0.518$ ,  $p < 0.05$ ), and triglycerides ( $r=0.476$ ,  $p < 0.05$ ). Also, significant results were obtained for the leptin/adiponectin ratio. For this ratio, 4 ranks were derived depending on the value of the leptin (ng/ml)/adiponectin (mcg/ml) ratio: less than 1 – rank 0 was assigned, with values of the ratio in the range 1 – 3 – rank 1, in the range 3.1 – 6 – rank 2, and above the value 6 – rank 3. Of the 22 patients who had improved CHF at the end of hospitalization, all at the beginning of hospitalization had a rank 0 or 1 ApoB/ApoA1 ratio.

Thus, ranking the values of the ratio of ApoB/ApoA1 levels, and especially leptin/adiponectin, can suggest the probability of successful treatment of CHF or the probability of deterioration of the patient's condition, up to a fatal outcome.

**Key words:** chronic heart failure; metabolic syndrome; lipid metabolism; apolipoproteins; cholesterol; lipoproteins; leptin; adiponectin; resistin.

**For citation:** Roytman A.P., Sedova N.A., Ivanova E.A., Godkov M.A. The importance of laboratory parameters of the lipid transport system and adipose tissue hormones in assessing the course of chronic. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (2): 85-90 (in Russ).  
DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-2-85-90>

**For correspondence:** Roytman A.P.; e-mail: a-roitman@mail.ru

**Information about authors:**

Roytman A.P., <https://orcid.org/0000-0003-2592-6857>;

Sedova N.A., <https://orcid.org/0000-0002-4990-7733>;

Ivanova E.A., <https://orcid.org/0000-0003-1336-7592>;

Godkov M.A., <https://orcid.org/0000-0001-9612-6705>.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

Received 23.11.2021

Accepted 10.01.2022

Published 23.02.2022

**Введение.** Основными проявлениями метаболического синдрома (МС) являются нарушения углеводного, липидного обменов и их гормональной регуляции. Сочетание нескольких компонентов – абдоминального ожирения (АО), инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии, обуславливает более быстрое развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) [9]. У людей старше 60 лет МС выявляется в 45% случаев; у больных с ХСН и МС отмечается более высокая смертность по сравнению с больными без МС [10]. Висцеральная жировая ткань и печень синтезируют и секретируют в кровоток биологически активные вещества (лептин, адипонектин, аполипопротеины), обладающие способностью вызывать метаболические сдвиги [1]. В то же время в основе лечения ХСН лежат воздействия на факторы, повреждающие миокард и активирующие нейрогуморальную систему [6]. Сочетанный характер метаболических нарушений может существенно влиять на течение и прогноз ХСН у пожилых людей с МС [7].

Клинические, функциональные и лабораторные исследования являются основой оценки тяжести ХСН и МС [11]. Лабораторными показателями, непосредственно определяющими МС, являются параметры липидного обмена – холестерин и липопротеины, липидтранспортной системы (аполипопротеины ApoA1 и ApoB), глюкоза, уровень которых во многом определяется гормонами висцеральной жировой ткани (лептином, адипонектином, резистином). Для оценки сочетанного определения метаболических лабораторных показателей и биологических активных факторов жировой ткани для прогноза клинических проявлений и степени тяжести ХСН с МС мы использовали метод ранжирования.

Цель работы – выявить особенности сочетанного определения метаболических лабораторных показате-

лей и биологических активных факторов жировой ткани у больных с ХСН и метаболическим синдромом для прогноза течения заболевания.

**Материал и методы.** Проанализировали 2 группы пациентов: 1-я группа – больные ХСН без МС (37 пациентов, возраст  $77 \pm 11$  лет); 2-я группа – больные ХСН с МС (37 пациентов, возраст  $71 \pm 13$  лет). Диагноз ХСН устанавливали согласно Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) по диагностике и лечению ХСН. Функциональный класс (ФК) ХСН оценивали по критериям NYHA (Нью-Йоркской Ассоциации Сердца). Диагноз МС устанавливался по критериям ВНОК от 2009 г. Критерии включения в 1-ю группу – доказанная ХСН (клиника, объективный осмотр, ЭхоКГ), отсутствие признаков МС. Критерии включения во 2-ю группу – доказанная ХСН, наличие АО (объем талии у мужчин  $>94$  см, у женщин  $>80$  см) и любых двух из следующих признаков: триглицериды (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л; холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) у мужчин  $<1,0$  ммоль/л, у женщин  $<1,2$  ммоль/л; холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП)  $>3,0$  ммоль/л, артериальное давление (АД)  $\geq 130/85$  мм рт. ст., глюкоза натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе (глюкозо-толерантный тест  $\geq 7,8$  ммоль/л и  $\leq 11,1$  ммоль/л).

Из-за использования в период пребывания в клинике разных схем лечения анализировали уровни лабораторных маркеров при поступлении.

Определение показателей липидного обмена – общий холестерин (ОХС), ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, триглицериды (ТГ) в сыворотке крови проводили на биохимическом анализаторе KoneLab-20 (США) с использованием

диагностических наборов реактивов фирмы «ДиаСис» (Германия). Определение концентрации АпоА1 и АпоВ проводили методом нефелометрии с помощью диагностических наборов реагентов на анализаторе белков Turbox plus, производства Orion Diagnostika (Финляндия). Исследование индивидуальных белков и гормонов проводили после однократного размораживания сыворотки венозной крови, хранившейся при  $-20^{\circ}\text{C}$  не более 6 месяцев. Определение концентрации лептина, адипонектина и резистина производили методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов «HUMAN LEPTIN ELISA» («Diagnostic System Laboratories Inc.», США), «Human Adiponectin ELISA Kit» («B-Bridge International», Inc., США) «Human Resistin ELISA Kit» (BioVendor, Brno, Чехия). Результаты анализируются с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics version 23 и Microsoft Excel 2010. Для сравнения независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Количественные показатели представлены в виде  $M \pm m$  (среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего).

**Эхокардиографическое обследование.** Оценивали толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), массу миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ), размер левого предсердия (ЛП) и сократимость миокарда левого и правого желудочков. Всем пациентам проводилось измерение толщины эпикардального жира (ТЭЖ) с помощью стандартной двухмерной ЭхоКГ. Толщину слоя эпикардального жира (ЭЖ) измеряли в конце систолы за свободной стенкой правого желудочка. Показатели, характеризующие гипертрофию миокарда левого желудочка, во 2-й группе достоверно превышали таковые в 1-й группе обследованных. Масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) у больных ХСН и МС составила  $356 \pm 15$  г, у больных ХСН без МС –  $240 \pm 53$  г ( $p < 0,05$ ). Толщина МЖП во 2-й группе превышала таковую у больных 1-й группы ( $15 \pm 3$  и  $12 \pm 2$  мм, соответственно,  $p < 0,05$ ).

По данным ЭхоКГ-исследования, у больных обеих групп отмечалась дилатация левых отделов сердца, более выраженная у больных с МС. Фракция выброса ЛЖ у обследованных пациентов с клинически выраженной ХСН по данным УЗИ определялась как сохранная.

Толщина межжелудочковой перегородки у больных с МС была существенно больше, чем у пациентов ХСН без МС ( $6,5 \pm 0,6$  и  $4,3 \pm 0,9$  мм, соответственно,  $p < 0,05$ ). У пациентов с ХСН и МС отмечена достоверная корреляционная связь ТЭЖ с лептином ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ), МЖП ( $r = 0,30$ ,  $p < 0,05$ ), ЗСЛЖ ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ), повышенным уровнем глюкозы натощак ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** В нашем наблюдении из 74 пациентов у 68 больных наблюдалась гипертоническая болезнь, СД 2 типа – у 24 человек. У всех больных при поступлении была одышка, в том числе у 14 – в покое. В клинике они получали стандартную терапию ХСН, включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, спиролактон, калийсберегающие мочегонные препараты.

Среднее значение ИМТ соответствовало ожирению I степени –  $31 \pm 6$  кг/м<sup>2</sup>.

Артериальной гипертензией (АГ) страдали 33 человека (89%) I группы и все 37 человек (100%) во 2 группе; наличие сахарного диабета (СД) установлено у 4 (11%) в 1 группе и у 20 больных (54%) во 2 группе. Самыми частыми вариантами МС было сочетание абдоминаль-

ного ожирения (АО), артериальной гипертензии (АГ) и 1) сниженного уровня ЛПВП, повышенного уровня гликемии натощак (17 человек, 46%); 2) сниженного уровня ЛПВП (5 человек, 14%); 3) сниженного уровня ЛПВП, повышенного уровня гликемии натощак, повышенного уровня ЛПНП (3 человека, 8%). ХСН протекала тяжелее у больных с МС: ХСН II ФК диагностирована у 9 больных без МС и у 4 больных с МС; ХСН III ФК была у 28 больных без МС и 33 больных с МС. В исходе госпитализации достигнуто улучшение ХСН у 13 больных без МС и 9 больных с МС, без изменений ХСН осталась соответственно у 21 и 24 пациентов, летальный исход у 3 и 4, соответственно. Через 6 месяцев наблюдения у 15 больных без МС и у 16 с МС отмечалось клиническое ухудшение с нарастанием функционального класса ХСН. В течение 6 месяцев после госпитального периода умерло 5 пациентов без МС и 6 пациентов с МС.

**Уровень показателей липидного обмена.** Липидограмма в нашем исследовании включала определение ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ, традиционно рассматриваемых при исследованиях, связанных с метаболическими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС), объединенных в МС.

Показатели липидного метаболизма по средним показателям между группами существенно не отличались. В группе больных ХСН без МС ОХС был  $4,15 \pm 0,23$  ммоль/л, ХС-ЛПНП –  $2,38 \pm 0,14$  ммоль/л, ХС-ЛПВП –  $0,80 \pm 0,04$  ммоль/л. У больных ХСН с МС уровень ОХС составил  $4,03 \pm 0,21$  ммоль/л, ХС-ЛПНП –  $2,55 \pm 0,16$  ммоль/л, ХС-ЛПВП –  $0,74 \pm 0,05$  ммоль/л. Достоверные различия получены при определении ТГ (в 1-й группе –  $1,06 \pm 0,06$  ммоль/л, во 2-й группе  $1,42 \pm 0,12$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ). Системный анализ липидных показателей выявил достоверное увеличение уровня ХС-ЛПНП у больных III ФК ( $2,84 \pm 0,22$  ммоль/л) по сравнению с больными ХСН II ФК ( $2,34 \pm 0,11$  ммоль/л). Уровень ХС-ЛПВП был ниже, чем рекомендуемый ВНОК (ХС-ЛПВП  $> 0,9$  ммоль/л), что интерпретируется как неблагоприятный фактор, способствующий коронарному атеросклерозу.

АпоА1 и АпоВ являются показателями липидтранспортной системы. АпоВ является маркером липопротеинов, обеспечивающих доставку холестерина периферийным органам и тканям (прямой транспорт). АпоА1 является маркером ЛПВП, обеспечивающим транспорт холестерина от тканей в печень (обратный транспорт) [4].

Средний уровень АпоА1 в 1-й группе составил  $1,23 \pm 0,05$  г/л, во 2-й группе  $1,51 \pm 0,28$  г/л ( $p > 0,05$ ). Концентрация АпоА1 была меньше нижней границы референсных значений у больных 1-й группы в 30% наблюдений, у больных 2-й группы в 50% случаев. Достоверных различий содержания маркера у больных II и III ФК не выявлено. Наиболее низкие средние показатели АпоА1 отмечались у пациентов с летальным исходом в течение 6 месяцев наблюдения (1-я группа  $1,50 \pm 0,07$ , 2-я группа  $0,91 \pm 0,20$  г/л).

Средние значения концентрации АпоВ у больных ХСН без МС составили  $0,94 \pm 0,05$  г/л, у больных ХСН с МС  $1,21 \pm 0,07$  г/л ( $p > 0,05$ ). Уровень АпоВ у большинства больных в обеих группах находился в пределах референсных значений. У 5 больных 1-й группы и у 8 больных 2-й группы уровень АпоВ был повышен. Достоверных различий содержания АпоВ у больных с II и III ФК ХСН не установлено.

Более показательным было отношение уровней АпоВ/АпоА1, которое составило у больных ХСН без

МС  $0,80 \pm 0,32$ , у больных ХСН с МС  $1,12 \pm 0,46$  ( $p < 0,05$ ). Выявлена значимая корреляционная связь соотношения уровней АпоВ/АпоА1 с АО ( $r=0,42$ ,  $p < 0,05$ ), функциональным классом ХСН ( $r=0,463$ ,  $p < 0,05$ ), уровнем ХС-ЛПНП ( $r=0,518$ ,  $p < 0,05$ ), ТГ ( $r=0,476$ ,  $p < 0,05$ ).

Однако указать на практике вероятность клинических проявлений и степень тяжести ХСН на основании вышеперечисленных лабораторных показателей оказалось достаточно проблематично. Для практического использования мы применили ранжирование показателей, включая оценку сочетанного изменения метаболических лабораторных показателей. На рис.1 представлены результаты ранжирования отношения АпоВ/АпоА1, при котором при значении АпоВ/АпоА1 менее 0,7 придавался ранг 0, при значениях отношения АпоВ/АпоА1 в диапазоне 0,7-0,9 ранг 1, в диапазоне 0,91- 1,1 – ранг 2, при превышении значения 1,1 соответственно ранг 3.

Среди больных ХСН, имевших для отношения АпоВ/АпоА1 ранг 0, было больше пациентов без МС, чем с МС (20 и 13, соответственно), тогда как у больных с рангом 3 больше было больных с МС. Из 22 пациентов, у которых в исходе госпитализации достигнуто улучшение ХСН, все в начале госпитализации имели ранг 0 или 1 отношения АпоВ/АпоА1.

**Лабораторные маркеры активации жировой ткани.** Висцеральная жировая ткань синтезирует и секретирует в кровоток биологически активные вещества, обладающие способностью вызывать сдвиги углеводного и липидного метаболизма.

**Лептин** относится к адипокинам – гормонам жировой ткани. Ожирение связано со снижением чувствительности тканей к лептину. Лептинорезистентность, в сочетании с повышенной концентрацией в плазме триглицеридов, способствует отложению жирных кислот в мышцах, миокарде и усилению неокислительного пути метаболизма жирных кислот, влекущих за собой нарушение обмена глюкозы [3]. За референсный диапазон лептина, измеренный иммуноферментным методом, принят интервал 5-10 нг/мл. Средний уровень лептина составил в группе больных ХН без МС  $23,4 \pm 5,4$  нг/мл, в группе больных ХСН с МС  $69,5 \pm 13,8$  нг/мл ( $p < 0,01$ ). В группе ХСН без МС у 15 из 37 больных уровень лептина не превышал референсных значений, большинство показателей находились в диапазоне 10-30 нг/мл. Среди больных ХСН с МС показатели лептина в 11 наблюде-

ниях были выше 70 нг/мл, в 7 – более 100 нг/мл. У больных III ФК ХСН показатели лептина почти в два раза превышали таковые у пациентов II ФК ( $52,8 \pm 10,2$  нг/мл и  $28,0 \pm 6,2$  нг/мл, соответственно,  $p < 0,01$ ). У больных ХСН и МС, умерших в течение 6 мес., средний уровень лептина был в диапазоне 75,5-91,1 нг/мл.

**Адипонектин** – практически единственный защитный фактор, уменьшающий инсулинорезистентность как в жировой ткани, так и в печени, и в мышцах. У людей с висцеральным ожирением более низкий уровень адипонектина связан с МС, эндокринными и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Низкий уровень адипонектина это независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Референсный диапазон адипонектина 0,5–30 мкг/мл. У больных ХСН без МС содержание адипонектина составило  $20,6 \pm 1,4$  мкг/мл, у больных ХСН с МС  $13,0 \pm 1,3$  мкг/мл, различия были достоверными ( $p < 0,01$ ).

У пациентов II ФК ХСН и значения адипонектина достоверно превышали уровни в группе больных III ФК ХСН ( $18,4 \pm 2,8$  и  $12,9 \pm 2,6$ , соответственно,  $p < 0,05$ ). У больных ХСН и МС, умерших в течение 6 месяцев наблюдения, уровень адипонектина был в пределах 7,53-17,12 мкг/мл, у пациентов, проживших этот период – 11,87-35,4 мкг/мл.

**Резистин** синтезируется жировой тканью и относится к классу богатых цистеином белков – резистиноподобных молекул и рассматривается как прогностический маркер развития и неблагоприятного течения ССЗ. У здоровых людей содержание резистина в плазме крови варьирует от 7,3 до 21,3 нг/мл [2]. У больных ХСН без МС содержание резистина составило  $9,4 \pm 1,2$  нг/мл, у больных ХСН с МС  $11,5 \pm 1,3$  мкг/мл, достоверных различий не выявлено. Уровень резистина, превышающий референсный диапазон, определен у 1 больного 1-й группы и 3 больных 2-й группы (в каждой по 37 пациентов).

**Корреляционные связи.** Получены значимые результаты по корреляции аполибелков и показателей липидного метаболизма. В группе ХСН без МС (1 группа) не выявлено значимых корреляционных связей между отношением АпоВ/АпоА1, тогда как в группе ХСН с МС выявлены тесные корреляционные связи между, с одной стороны, АпоВ/АпоА1 и, с другой стороны, уровнем ОХС ( $r=0,53$ ,  $p < 0,01$ ), ХС-ЛПНП ( $r=0,52$ ,  $p < 0,01$ ), ТГ ( $r=0,69$ ,  $p < 0,01$ ). В этой группе выявлена корреляционная связь между АпоВ/АпоА1 и выраженностью АО ( $r=0,42$ ,  $p < 0,01$ ). Во всей исследованной совокупности выявлены положительные корреляционные связи между, с одной стороны, АпоВ/АпоА1 и, с другой стороны, уровнем ОХС ( $r=0,33$ ,  $p < 0,01$ ), ХС-ЛПНП ( $r=0,45$ ,  $p < 0,01$ ), ТГ ( $r=0,61$ ,  $p < 0,01$ ), лептином ( $r=0,28$ ,  $p=0,03$ ), и отрицательная корреляционная связь между отношением АпоВ/АпоА1 и ХС-ЛПВП.

Среди пациентов с ХСН и МС между параметром, отражающим транспорт ХС в организме, и содержанием липидов в системе циркуляции, включая ОХС, ХС-ЛПНП и ТГ, сформирована взаимозависимость, в то время как у пациентов с ХСН без МС такой достоверно выраженной зависимости не проявляется.

У больных МС и ХСН установлены прямые корреляционные связи лептина с антропометрическими показателями. Коэффициент корреляции между лептином и ТЭЖ составлял суммарно по обеим группам  $r=0,54$  ( $p < 0,05$ ) и отдельно у больных ХСН без МС (1 группа)

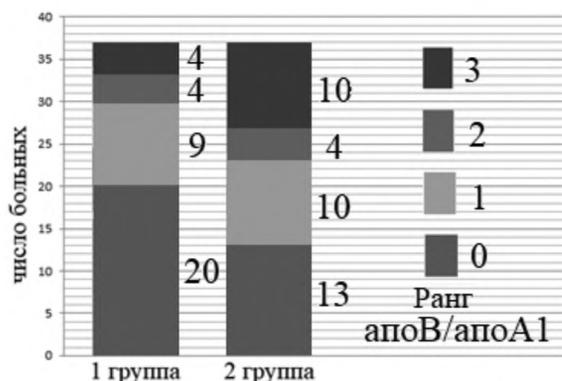


Рис. 1. Распределение больных ХСН без МС (1-я группа) и ХСН с МС (2-я группа) в зависимости от уровня рангов, присвоенных отношению АпоВ/АпоА1.

$r=0,49$  ( $p=0,04$ ), и больных ХСН с МС (2 группа)  $r=0,36$  ( $p=0,04$ ). В группе больных ХСН с МС выявлены достоверные корреляционные связи лептина с массой миокарда ЛЖ ( $r=0,68$ ,  $p<0,05$ ), толщиной межжелудочковой перегородки ( $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ), задней стенкой левого желудочка ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ). Обратная достоверная корреляционная связь имела место в группе больных ХСН с МС лептина с адипонектином ( $r=-0,44$ ,  $p<0,01$ ).

Ранжирование показателей гормональной активности жировой ткани провели как по отдельным гормонам (лептин, адипонектин, резистин), так и по разным сочетаниям гормонов. Наиболее значимые результаты получены для отношения лептин/адипонектин (рис.2). Для этого соотношения вывели 4 ранга в зависимости от величины отношения лептин (нг/мл)/адипонектин (мкг/мл): менее 1 – придавался ранг 0, при значениях отношения в диапазоне 1 – 3 ранг – ранг 1, в диапазоне 3,1 – 6 – ранг 2, при превышении значения 6 – соответственно ранг 3.

Большинство пациентов с ХСН без МС имели нулевой ранг отношения лептин/адипонектин, только 3 из 37 пациентов попали в группы с рангом 2-3. В то же время больше половины (22 из 37) пациентов с ХСН и МС распределились в группы с рангом 2-3. При сопоставлении значений рангов отношения лептин/адипонектин и клинических исходов ХСН выявили, что из 22 пациентов, у которых в исходе госпитализации достигнуто улучшение ХСН, 18 пациентов имели нулевой ранг, 4 имели ранг 1. Из 8 пациентов с ХСН без МС, умерших в период госпитализации или в течение 6 месяцев после госпитализации, все имели ранги 1-3; из 10 умерших больных ХСН с МС все имели ранг 2-3 отношения лептин/адипонектин.

В нашем исследовании сделана попытка сопоставить уровень лабораторных показателей и клинические исходы. Мы ограничились представлением лабораторных показателей, полученных при поступлении больных в стационар. В период пребывания в клинике применялись различные схемы лечения, включая назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов, калийсберегающих диуретиков, при этом учесть ятрогенные влияния не представлялось возможным. Для применения метода ранжирования результатов в группу больных ХСН без МС и с МС включили одинаковое количество пациентов. Для отнесения в группу с МС использовали критерии ВНОК, при этом основным признаком наличия МС служило обнаружение АО [8].

Показатели липидного метаболизма у больных ХСН в обеих группах практически не выходили за рекомендуемые ВНОК диапазоны для пациентов с ССЗ и существенно не отличались в исследуемых группах. Этот результат объясняется повышением требовательности к образу жизни и питанию у больных с появлением признаков ССЗ (гипертензия, одышка, нарушения мозгового кровообращения и инфаркты в анамнезе).

В качестве более значимых показателей нарушения липидного метаболизма рассматриваются апобелки структуры липопротеинов. АпоВ – маркер липидтранспортной системы, направленной на доставку холестерина периферийным клеткам (атерогенный эффект), АпоА1 – маркер обратного транспорта холестерина из периферических органов в печень (антиатерогенное действие). Средний уровень апобелков в группах был в пределах референсных значений: АпоВ только у 13 из

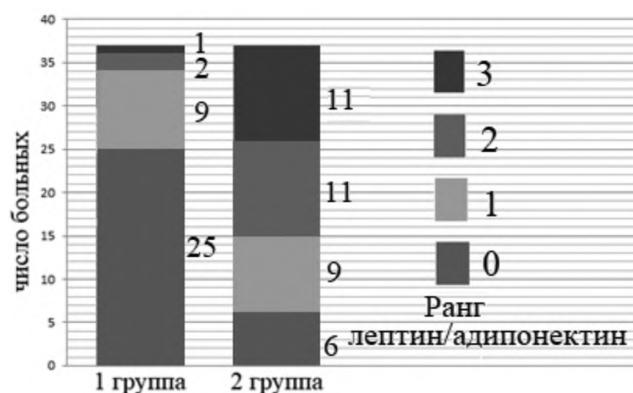


Рис. 2. Распределение больных ХСН без МС (1-я группа) и ХСН с МС (2-я группа) в зависимости от уровня рангов, присвоенных отношению лептин/адипонектин.

74 больных был выше референсных значений; уровень АпоА1 был ниже референсных значений менее, чем у половины пациентов, не обнаружено различий содержания маркера у больных II и III ФК. В то же время ранжирование отношения уровней АпоВ/АпоА1 позволило выявить определенную закономерность: чем выше ранг отношения уровней АпоВ/АпоА, тем меньше пациентов, у которых в исходе госпитализации достигнуто улучшение ХСН, больше пациентов с МС.

Уровень гормонов для прогностических целей можно оценивать с 2-х позиций: первая – гормональные сдвиги, которые вызывают изменения метаболизма и, соответственно, показателей липидного и углеводного метаболизма; вторая – гормональная реакция, которая направлена на нормализацию основных метаболических показателей. В последнем случае изменения концентрации гормонов могут быть более показательными, чем показатели изменения содержания субстратов. По-видимому, уровень гормонов висцеральной жировой ткани меняется у больных ХСН для компенсации метаболических сдвигов.

В результате самым значимым выявленным изменением у больных ХСН было увеличение уровня лептина. Лептин координирует многие нейроэндокринные процессы человека в соответствии с его энергетическими запасами. В нашем исследовании выявлены значимые изменения уровня лептина; средние значения у больных ХСН были выше референсных значений, особенно в группе ХСН с МС и у больных III ФК ХСН. Соответственно, самые высокие уровни концентрации лептина были среди больных ХСН и МС, умерших в течение 6 месяцев. Уровень адипонектина среди больных ХСН был в пределах референсных значений, но он был достоверно ниже у больных с МС, чем без МС, и ниже в группе больных III ФК ХСН, чем в группе II ФК ХСН. Существенных изменений концентрации резистина не выявлено. Резистин принадлежит к семейству цистеинсодержащих доменовых белков, вовлеченных в процессы воспаления. По-видимому, в исследуемой группе больных ХСН воспалительная реакция не была доминирующей. Наиболее выразительными были расхождение рангов отношения уровней лептин/адипонектин. У 34 из 37 пациентов с ХСН без МС имелся нулевой ранг отношения лептин/адипонектин, тогда как больше половины пациентов с ХСН и МС имели ранги 2-3. Такое

распределение не было неожиданным, если учесть, что при ожирении уровень лептина повышается у подавляющего числа тучных людей, и у больных сахарным диабетом 2 типа развивается резистентность к лептину. В нашем наблюдении было установлено, что большинство больных с ХСН, умерших в период госпитализации или в течение 6 месяцев после лечения в стационаре, имели ранг отношения уровней лептин/адипонектин 2-3, а больные, у которых в результате лечения в стационаре достигнуто улучшение ХСН, имели низкий (0-1) ранг этого отношения.

**Выводы:**

1. У больных ХСН, отягощение МС проявляется более высоким функциональным классом ХСН, большим значением отношения уровней АпоВ/АпоА1 и существенным повышением концентрации лептина и меньшим содержанием адипонектина.

2. Ранжирование значений отношений уровней АпоВ/АпоА1 и особенно лептин/адипонектин, может позволить предположить вероятность успешного лечения ХСН или вероятность ухудшения состояния пациентов, вплоть до летального исхода.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 9-11 см. REFERENCES)

1. Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В. Адипокины и сердечно-сосудистая система. *Эндокринология. Новости, мнения, обучение*. 2014; 2 (7): 11-7.
2. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Вербовая Н.И., Галкин Р.А. Резистин – маркер сердечно-сосудистых заболеваний. *Ожирение и метаболизм*. 2017; 14 (4): 5-9.
3. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А. Оценка уровня лептина в плазме крови у пациентов с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15 (3): 43-8.
4. Кадомцева Л.В., Zufarov A.A., Polikarpova N.V. Аполипопротеины В и А1 – как маркеры риска развития сердечно – сосудистых заболеваний. *Вестник экстренной медицины*. 2019; 12 (5): 67-70.
5. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство. Т. 1. Долгов В.В., Меньшиков В.В., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.

6. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Москва; 2020.
7. Нестеров В.С., Урванцева И.А., Воробьев А.С. Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения. *Лечащий врач*. 2018; 7: 11-4.
8. Соснова Е.А. Метаболический синдром. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016; 3 (4): 172-80.

REFERENCES

1. Verbovoy A.F., Mitroshina E.V. Adipokines and the cardiovascular system. *Endokrinologiya. Novosti, mneniya, obuchenie*. 2014; 2 (7): 11-7. (in Russian)
2. Verbovoy A.F., Canava I.A., Verbovaya N.I., Galkin R.A. Resistin – a marker of cardiovascular diseases. *Ozhirenie i metabolism*. 2017; 14 (4): 5-9. (in Russian)
3. Drapkina O.M., Shepel' R.N., Deeva T.A. Evaluation of the level of leptin in blood plasma in patients with metabolic syndrome and coronary heart disease / *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016; 15 (3): 43-8. (in Russian)
4. Kadomtseva L.V., Zufarov A.A., Polikarpova N.V. Apolipoproteins B and A1 – as markers of cardiovascular disease risk. *Vestnik ekstreynoy meditsiny*, 2019; 12 (5): 67-70. (in Russian)
5. Clinical laboratory diagnostics. National leadership. Vol. 1 [Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. Natsional'noe rukovodstvo]. Dolgov V.V., Men'shikov V.V., eds. Moscow: Geotar-Media; 2013. (in Russian)
6. Clinical recommendations. Russian Society of Cardiology. Chronic heart failure. Moscow; 2020. (in Russian)
7. Nesterov V.S., Urvantseva I.A., Vorob'ev A.S. Chronic heart failure: current problems and ways to solve them. *Lechashhiy vrach*. 2018; 7: 11-4. (in Russian)
8. Sosnova E.A. Metabolic syndrome. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2016; 3 (4): 172-80. (in Russian)
9. Perrone-Filardi P., Paolillo S., Costanzo P., Savarese G., Trimarco B., Bonow R. The role of metabolic syndrome in heart failure. *European Heart Journal*. 2015; 36 (39): 2630–4.
10. Purwowiyoto S.L., Prawara A.S. Metabolic syndrome and heart failure: mechanism and management. *Medicine and Pharmacy Reports*. 2021; 94 (1): 15–21.
11. Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2017; 8 (11): 215–25.