

*На правах рукописи*



**Беляев Юрий Геннадьевич**

**Влияние гаптоглобина и копептина на состояние регионарного кровотока у  
пациентов с хронической сердечной недостаточностью**

14.01.05 – Кардиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Подзолков Валерий Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Орлова Яна Артуровна** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр, отдел возраст-ассоциированных заболеваний, заведующая отделом

**Лискова Юлия Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» июня 2022 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



**Брагина Анна Евгеньевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

### Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается актуальной проблемой современной кардиологии. Несмотря на успехи в терапии, прогноз пациентов, в том числе с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), остается неблагоприятным, а частота госпитализаций пациентов с ХСН с сохранной ФВ (ХСНсФВ) приближается к таковой у больных с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) [Chioncel O. et al., 2017].

Патологические изменения на уровне сосудов микроциркуляторного русла вносят важный вклад в патогенез ХСН. Под термином «региональное кровообращение» понимают сложную систему артериол, венул, капилляров, которые ответственны за адекватное кровоснабжение органов и тканей организма, обеспечивая их потребности в кислороде и удалении продуктов метаболизма [Pries A. et al., 2017]. В норме приток крови к органам и тканям и их перфузия регулируются изменением тонуса артериол. При этом поток крови через артерии остается практически неизменным, а тканевая перфузия может варьировать в широких пределах за счет изменения тонуса более мелких сосудов. Регуляция баланса этой системы осуществляется посредством нейрогуморальных сигнальных путей, формирующих высокоадаптивную структуру, призванную поддерживать перфузию [Davis M. et al., 1999, Gutterman D. et al., 2016].

Мониторинг регионарного кровообращения и оценка регулирующих нейрогуморальных факторов (биомаркеров) является одной из важнейших задач в современной диагностике ХСН. Одним из таких маркеров является гаптоглобин. Гаптоглобин и его комплексы с гемоглобином, являясь пероксидазами с высокой ферментативной активностью, гидролизуют пероксиды, высвобождающиеся в процессе активации фагоцитов, и тем самым играют значимую роль в контроле местного и системного воспалительного ответа [Quaе I., 2008]. Помимо этого, гаптоглобин ингибирует катепсин В (повышенный уровень которого ассоциирован с большим многообразием провоспалительных реакций) и изменяет активность лейкоцитов непосредственно в участке воспаления, что позволяет использовать его в качестве индикатора активности локального и системного воспалительного ответа у пациентов с различными нозологиями, в том числе, с ХСН [Snellman O. et al., 2019].

Другим нейрогормональным маркером является копептин – с-концевой фрагмент предшественника вазопрессина, обладающий высокой стабильностью *in vitro* (в отличие от самого вазопрессина и про-вазопрессина), что открывает широкие возможности его использования в оценке активности системы аргинин-вазопрессин, а, следовательно, в прогнозировании риска развития отечного синдрома и в понимании влияния активности системы аргинин-вазопрессин на течение ХСН [Baranowska V. et al., 2019].

Для неинвазивного мониторинга регионарного кровообращения в настоящее время применяются различные методики, среди которых лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), отличающаяся высокой чувствительностью, хорошо изученной природой получаемого сигнала, простотой в использовании, возможностью непрерывного мониторинга и устойчивостью к возможным движениям пациента. Однако, несмотря на прогресс, достигнутый в части фундаментальных и прикладных аспектов неинвазивного мониторинга кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, вопрос об изменениях регионарной микроциркуляции при ХСН с разной степенью систолической дисфункции, а также влиянии различных нейрогуморальных факторов на выявляемые отклонения, остаются недостаточно изученными.

### **Степень разработанности темы**

По современным представлениям в патогенезе ХСН участвует ряд первично компенсаторных нейрогормональных систем, патологическая активация которых происходит при наличии повреждения миокарда и/или дисфункции ЛЖ. Среди них важную роль играют ренин-ангиотензин-альдостероновая и симпатoadреналовая система, система натрийуретических пептидов, а также усиление продукции антидиуретического гормона и провоспалительных медиаторов [Chan M. et al., 2013]. В последние годы все больше внимания отводится различным молекулам, физиологическое и патофизиологическое значение которых у больных ХСН еще не конца определено, среди них копептин и гаптоглобин. В метаанализе 17 исследований и 5989 пациентов P.Zhang и соавторы [Zhang P. et al., 2017] показали, что существует положительная корреляция между повышением уровня копептина в сыворотке крови и риском смертности у пациентов с ХСН. Результаты метаанализа J. Yan с соавторами [Yan J. et al., 2017] не только выявили повышение риска ХСН при более высокой концентрации копептина в плазме крови, но и доказали увеличение риска смертности от всех причин на 3% на каждый 1 пмоль/л прироста уровня копептина. Изменение уровней гаптоглобина у

больных с ХСН в настоящее время является предметом дискуссии. Так, широкомасштабное шведское популяционное исследование AMORIS, охватившее более 342 тыс. человек, показало, что повышенный уровень гаптоглобина в плазме крови является предиктором развития ССЗ в здоровой популяции, а у мужчин с ССЗ – дополнительным фактором, увеличивающим риск развития ХСН на 70-90% [Holme I. et al., 2009].

При патологии миокарда любой этиологии, сопровождающейся систолической или диастолической дисфункцией, включается ряд компенсаторных механизмов, направленных на сохранение перфузионного давления [Литвицкий П.Ф., 2020]. В последние десятилетия изучение ферментативных, гистологических и нейрогуморальных изменений при ХСН показало, что гемодинамические нарушения не всегда коррелируют с симптомами заболевания, что получило название «гемодинамический парадокс» [Nilsson K. et al., 2008]. Установлено, что сердечный выброс является фактором, определяющим состояние гемодинамики только на начальных стадиях ХСН, тогда как по мере прогрессирования недостаточности кровообращения роль центральной гемодинамики снижается, а значение нарушений периферического кровообращения и микроциркуляторной дисфункции возрастает [Triposkiadis F. et al., 2019; Seo D. et al., 2020].

### **Цель исследования**

Изучить изменение нейрогормональных биомаркеров гаптоглобина и копептина и оценить их влияние на изменение показателей регионарного кровообращения у больных с ХСН.

### **Задачи исследования**

1. Изучить показатели активности биомаркеров (NT-proBNP, гаптоглобина) у больных с ХСН со сниженной, промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ.
2. Изучить уровни копептина у пациентов с разными фенотипами ХСН и оценить взаимосвязи уровня копептина с различными лабораторно-инструментальными параметрами у больных ХСН.
3. Изучить состояние микроциркуляции у пациентов с ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).
4. Изучить состояние микроциркуляции у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

5. Выявить взаимосвязи между нарушениями в системе микроциркуляторного звена и изменениями уровня нейрогормональных биомаркеров у больных ХСН со сниженной, промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ.

### **Научная новизна**

Впервые изучена взаимосвязь изменений регионарного кровообращения одновременно на верхних и нижних конечностях с тяжестью ХСН.

Впервые определены возможные объективные критерии мониторинга степени выраженности микроциркуляторной дисфункции верхних и нижних конечностей у больных с ХСН.

Впервые изучены взаимосвязи между уровнем гаптоглобина, копептина и показателями регионарного кровотока по данным лазерной доплеровской флоуметрии.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Исследование плазменного уровня копептина и гаптоглобина имеет большое практическое значение для оценки клинического состояния и оценки активации нейрогормональных систем у пациентов с ХСН. Изучение показателей МКЦ позволяет дать оценку эффективной перфузии. Результаты исследования используются в практической деятельности терапевтической клиники университетской клинической больницы №4 клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России и в учебном процессе кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

### **Методология и методы исследования**

Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное исследование. В ходе проведения работы использованы теоретический анализ и сравнение с последующей статистической обработкой материала.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Показатели активности гаптоглобина, копептина, NT-proBNP у больных ХСН находятся не в прямой зависимости от величины фракции выброса левого желудочка.

2. У больных с ХСН, независимо от степени выраженности систолической дисфункции левого желудочка, значения показателя микроциркуляции не отличаются от таковых в группе сравнения. Значимое снижение Kv при ХСН следует расценивать как ригидность показателя микроциркуляции в рамках уменьшения компенсаторных резервов микроциркуляторного русла. Отсутствие взаимосвязей между показателями внутрисердечной гемодинамики и амплитудой эндотелиального и нейрогенного диапазона микроциркуляции указывает на относительную независимость данных регуляторных компонентов от параметров центральной гемодинамики у больных с ХСН.

3. Выявленные взаимосвязи уровня гаптоглобина с амплитудными показателями эндотелиального частотного диапазона позволяют рассматривать гаптоглобин и копептин как гуморальные медиаторы прогрессирования эндотелиальной дисфункции у больных ХСН.

4. Выявленные нарушения механизмов регуляции микроциркуляции, реализуемые, в том числе за счет влияния биологически активных веществ (NT-proBNP, гаптоглобина и копептина), у больных с разными фенотипами ХСН являются отражением системных процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы, протекающих с вовлечением миокарда обоих желудочков сердца и периферического сосудистого русла.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Апробация работы состоялась 3 февраля 2022 г. на заседании кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Материалы диссертации и результаты исследований были представлены в качестве докладов на Европейском конгрессе "Сердечная недостаточность 2020" (онлайн, 2020), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2020 г.), Ежегодной всероссийской научно-практической конференции "Кардиология на марше!"

(Москва, 2020 г.), образовательном форуме "Российские дни сердца" (Санкт-Петербург, 2021), IX Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2021).

### **Личный вклад автора**

Автором был самостоятельно проведен поиск и анализ данных литературы по теме диссертационной работы, на основании чего была сформулирована цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования. Сбор анамнеза, объективный осмотр, определение параметров микроциркуляции при помощи лазерной доплеровской флоуметрии, концентрации биологически активных молекул гаптоглобина и копептина, NT-proBNP методом иммуноферментного анализа, создание компьютерной базы, статистическая обработка и обобщение результатов, подготовка публикаций по теме диссертации, а также ее написание, выполнены автором лично.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.05 – Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 5, 12 и 13 паспорта кардиологии.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе: 3 работы в изданиях, рекомендованных экспертным советом ВАК и индексируемых в базах SCOPUS, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежная конференция).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 147 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы, посвященной результатам исследования, и заключения, включающего обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 289 источников, из которых 41 отечественных и 248 зарубежных. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 39 рисунками.



## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы

Научно-квалификационное исследование было проведено на базе кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (заведующий кафедрой, профессор, Подзолков В.И.) в терапевтическом и кардиологическом отделениях УКБ №4. Критерии включения пациентов в исследование: возраст более 18 лет, наличие в анамнезе диагноза ХСН ишемического генеза и/или вследствие АГ длительностью не менее 6 месяцев, наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии невключения: аутоиммунные заболевания, тяжёлая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа, острый коронарный синдром и нестабильная стенокардия в течение полугода, злокачественные новообразования, лимфо- и миелопролиферативные заболевания, психические расстройства. Критерии исключения пациентов из исследования: отказ пациента от дальнейшего проведения исследования, выявление в ходе исследования состояний, относящихся к критериям невключения. Всем участникам было проведено обследование согласно рекомендациям ОССН по лечению ХСН (2018).

Пациенты были разделены на 3 группы по уровню фракции выброса левого желудочка, установленного при проведении ЭхоКГ согласно существующим клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХСН (2018). Группа 1 - 27 пациентов с ХСНсФВ ( $\geq 50\%$ ), группа 2 - 25 пациентов с ХСНпФВ (40-49%), группа 3 - 28 пациентов с ХСНнФВ ( $< 40\%$ ). У большинства пациентов имелись избыточная масса тела или ожирение 1-2 степени, часть имели сахарный диабет 2 типа. Нарушения ритма сердца (пароксизмальная или постоянная фибрилляция предсердий или желудочковые экстрасистолы высоких градаций) были выявлены более чем у половины пациентов. Исследуемые пациенты были сопоставимы по возрасту, параметрам системной гемодинамики, распространенности анемии и сахарного диабета, ряду биологических показателей, таких как уровень глюкозы, холестерина, общего белка, печеночных трансаминаз, осмолярности плазмы, скорости клубочковой фильтрации. В группе ХСНсФВ преобладали женщины, в группе ХСНнФВ - мужчины (Таблица 1).

**Таблица 1 - Клиническая характеристика обследованных групп**

Параметр	1 группа ХСНсФВ n= 27	2 группа ХСНпФВ n=25	3 группа ХСНнФВ n= 28
Возраст, лет	76 [65; 83]	74 [61; 80]	72 [67; 82]
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [4,95; 6,5]	6,6 [5,7; 7,5]	6,25 [5,2; 7,7]
САД, мм рт.ст.	137 [122; 154]	130 [110; 148]	130 [110; 160]
ДАД, мм рт. ст.	80 [122; 154]	80 [70; 83]	80 [70; 85,5]
ЧСС, уд/мин	75 [68; 93]	84 [69; 110]	84 [65; 96]
Анемия, п(%)	3(11,1%)	6(24%)	5(17,8%)
Общий холестерин, ммоль/л	5,47 [3,97; 6,12]	4,97 [3,35; 6,19]	4,19 [3,26; 5,76]
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	55,3 [43; 61,5]	47,05 [32,05; 57,08]	48,5 [39;57]
Азот мочевины, ммоль/л	6,7 [5,5; 8,2]	10,35 [3,9; 14,8] *	8,4 [6,1; 12,3]
Мочевая кислота	385 [320;501]	537 [377;561] *	413 [391; 505]
Общий белок, г/л	72,95 [69,9; 74,1]	73 [68; 77,65]	72,4 [68,2; 77,2]
Осмолярность плазмы, мосм/кг	5,47 [3,97; 6,12]	4,97 [3,35; 6,19]	4,19 [3,26; 5,76]

\* - p <0,05 при сравнении с 1 группой

† - p <0,05 при сравнении с 2 группой

Дополнительно у всех участников исследования методом твердофазного иммуноферментного анализа были определены плазменные концентрации NT-proBNP (BiomedicaAustria), гаптоглобина (AssayMax Human Haptoglobin ELISA USA), и копептина (RayBioNtec ELISA Kit Human Copeptin USA).

Изучение параметров микроциркуляции (МКЦ) методом ЛДФ с использованием лазерного анализатора «Лазма-ПФ» (НПП «Лазма», Москва) проводилось при температуре 24±1<sup>0</sup>С в положении больного сидя, одновременно в области медиальной поверхности голени и в области дистальной фаланги третьего пальца кисти. После измерения методом ЛДФ основных параметров МКЦ, таких как постоянная составляющая перфузии - показатель микроциркуляции (ПМ), нутритивный компонент микроциркуляции (Мнутр), шунтовой компонент микроциркуляции (Мшунт), сегменты записи ЛДФ-граммы были проанализированы на наличие артефактов, применен фильтр

по данным гироскопа и дыхательной пробы и при помощи программного обеспечения LDF 3.1 LAZMAMC (НПП «Лазма», Москва) в автоматическом режиме были рассчитаны среднеквадратические отклонения колебаний перфузии ( $\sigma$ ), коэффициенты вариации ( $Kv$ ) и проведен метод вейвлет-преобразования, представляющий собой цифровую обработку сигнала с построением поверхности в трёхмерном (частота-время-коэффициент) пространстве или графика в двухмерном (частота-коэффициент) пространстве для выделения частот активных и пассивных факторов регуляции, определения мощности их спектров и оценки вклада каждого из них в результирующую мощность суммарного сигнала.

По результатам вейвлет-преобразования в частотном интервале регистрации 0,007-1,6 Гц были ранжированы диапазоны, соответствующие активным факторам регуляции – эндотелиальной (Аэ; 0,007-0,017 Гц), симпатической (Ан; 0,023-0,046 Гц), миогенной (Ам; 0,06-0,15 Гц) составляющим, а также пассивным, формирующимся вне системы микроциркуляции - дыхательной (Ад; 0,21-0,6 Гц) и сердечной (Ас; 0,7-1,6 Гц) составляющим частотного спектра регуляторной активности.

Так как медиальная поверхность голени является нестандартным местом мониторинга МКЦ, в качестве группы сравнения дополнительно была набрана группа из 15 клинически здоровых добровольцев в возрасте от 40 до 70 лет, у которых отсутствовали клинические и инструментальные признаки ХСН, а также заболевания, относящиеся к критериям невключения, все сопутствующие патологии были компенсированы. Для исключения ятрогенных влияний на изучаемые показатели в день исследования пациентам были отменены бета-адреноблокаторы.

Статистический анализ проведен при помощи программ STATISTICA 12, IBM SPSS Statistics 25. Данные проанализированы на нормальность распределения методом оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса, а также графическими методами. Для выявления статистически значимых различий между группами был применен критерий Краскела-Уоллиса (one-way ANOVA) с последующим анализом парных различий. Для выявления корреляционных взаимосвязей использовался метод Пирсона для параметрических величин и Спирмена для непараметрических. Для получения максимально точных корреляционных оценок и распространения результатов на всю популяцию был применён бутстрап анализ с определением 95%-го доверительного интервала (95%ДИ) с коррекцией смещения и ускорением. Для построения модели

регуляции гаптоглобина был применен однофакторный регрессионный анализ. Достоверным считалось значение  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Регионарное кровообращение в области медиальной поверхности верхней трети голени

Сравнительный анализ состояния МКЦ на медиальной поверхности верхней трети голени показал отсутствие значимых отклонений ПМ у больных с ХСН по сравнению с группой контроля, а также отсутствие различий между группами больных с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ. Однако у больных с ХСН отмечались значимо более низкие показатели  $K_v$ , что можно расценивать как снижение variability ПМ, свидетельствующее об уменьшении компенсаторных резервов микроциркуляторного русла у больных с ХСН.

Отмечались статистически значимые более низкие показатели  $M_{\text{нутр}}$  и более высокие показатели  $M_{\text{шунт}}$  по сравнению с группой сравнения, что является индикатором неэффективной перфузии в области медиальной поверхности голени у пациентов с ХСН. (Таблицы 2).

**Таблица 2 - Основные параметры МКЦ в области верхней трети голени у больных с ХСН и в группе контроля**

Показатель, Ме [25%; 75%]	1 группа ХСНсФВ n= 27	2 группа ХСНпФВ n=25	3 группа ХСНнФВ n= 28	4 группа контроля n=15
ПМ, П.Е.	7,38 [6,53; 8,76]	8 [6,34; 8,64]	6,7 [6,00; 7,98]	6,32 [5,54; 7,94]
$M_{\text{нутр}}$	1,74 [1,27; 2,5]	2,18 [1,52; 2,45]	1,47 [1,36; 2,06] *‡	2,25 [1,55; 3,31]
$M_{\text{шунт}}$	5,54 [4,31; 6,84] *	5,21 [4,72; 6,03] *	5,05 [4,45; 6,02] *	3,99 [1,55; 3,31]
$K_v$ , %	7,17* [5,58; 9,85]	5,36* † [4,52; 6,26]	7,51* † ‡ [5,42; 9,76]	8,44 [7,23; 9,25]
$\sigma$ , П.Е.	0,48 [0,34; 0,77]	0,42 [0,30; 0,57]	0,48 [0,34; 0,72]	0,46 [0,41; 0,74]
Аэ, П.Е.	0,11 [0,06; 0,15]	0,07* † [0,05; 0,08]	0,075* [0,06; 0,11]	0,15 [0,11; 0,21]
Ан, П.Е.	0,13 [0,10; 0,22]	0,11 * † [0,05; 0,15]	0,12 * [0,08; 0,17]	0,24 [0,13; 0,38]
Ам, П.Е.	0,18 [0,10; 0,21]	0,15 * [0,09; 0,18]	0,10 * † [0,09; 0,15]	0,20 [0,13; 0,31]
Ад, П.Е.	0,15 [0,12; 0,19]	0,14 [0,12; 0,21]	0,15 [0,11; 0,19]	0,16 [0,11; 0,17]

## Продолжение Таблицы 2

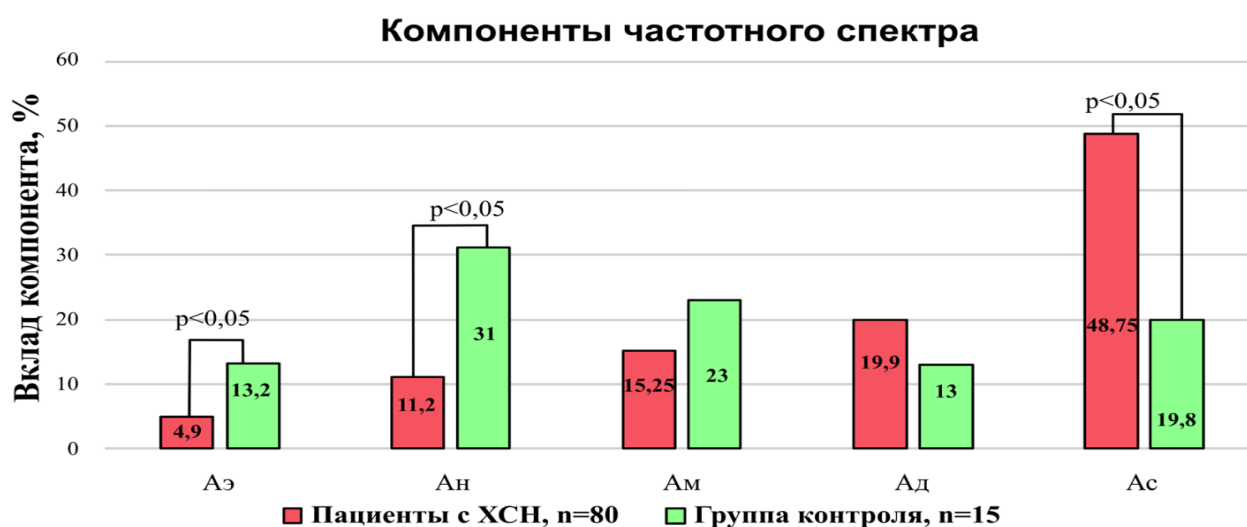
Ас, П.Е.	0,25 [0,22; 0,38]	0,21 [0,17; 0,29]	0,27 [0,19; 0,39]	0,19 [0,18; 0,26]
----------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

\* —  $p < 0,05$  при сравнении с группой контроля

† —  $p < 0,05$  при сравнении с 1 группой

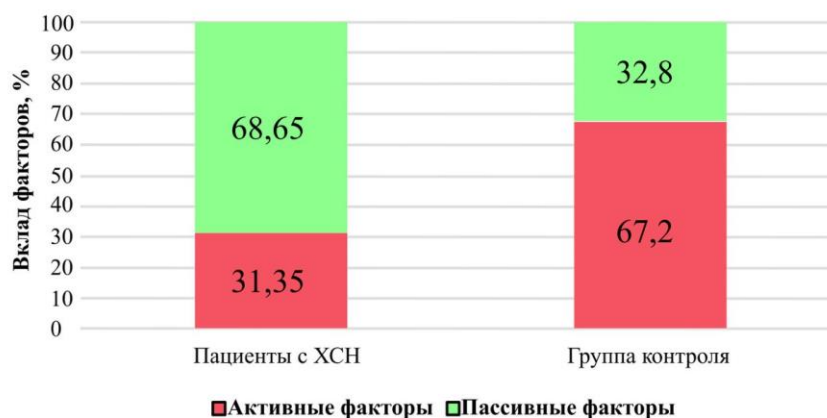
‡ —  $p < 0,05$  при сравнении со 2 группой

При анализе регуляторных механизмов поддержания тканевой перфузии на микроциркуляторном уровне у пациентов с ХСН выявлены значимые отклонения частотно-амплитудных показателей регуляции МКЦ от значений здоровых лиц (Рисунок 1).



**Рисунок 1 - Вклад пассивных (Ас и Ад) и активных (Ам, Ан, Аэ) компонентов частотного спектра регуляции МКЦ в верхней трети голени у больных с ХСН и в группе контроля**

У больных ХСН отмечалось преобладание пассивных компонентов регуляции МКЦ над активными в соотношении  $> 2:1$ . В группе контроля доминировали активные факторы регуляции МКЦ (Рисунок 2).



**Рисунок 2 - Соотношение активных (Аэ, Ан, Ам) и пассивных (Ас, Ад) факторов регуляции МКЦ в верхней трети голени у больных с ХСН и в группе контроля**

Выраженное снижение вклада эндотелиальных (Аэ) и симпатических (Ан) компонентов частотного спектра наблюдалось у всех больных с ХСН, независимо от фенотипа, но было достоверно более выраженным у больных с ФВ ЛЖ менее 50%. В целом в группе больных ХСН наблюдалось преобладание амплитуд сердечного диапазона (Ас>Ад>Ам>Ан>Аэ) и резкое снижение амплитуд симпатического нейrogenного частотного диапазона (Ан).

### Регионарное кровообращение в области дистальной фаланги третьего пальца правой руки

Максимальный уровень ПМ в области дистальной фаланги третьего пальца правой руки был отмечен в группе ХСНсФВ, что было сопряжено с максимальным значением Мшунт и снижением миогенного компонента регуляции (Ам) по сравнению с группой контроля. Кв был минимален в группе с ХСНсФВ, что дополнительно свидетельствует об уменьшении доли активных механизмов в регуляции МКЦ (Таблица 3).

**Таблица 3 - Основные параметры МКЦ на среднем пальце руки при ХСН и в группе контроля**

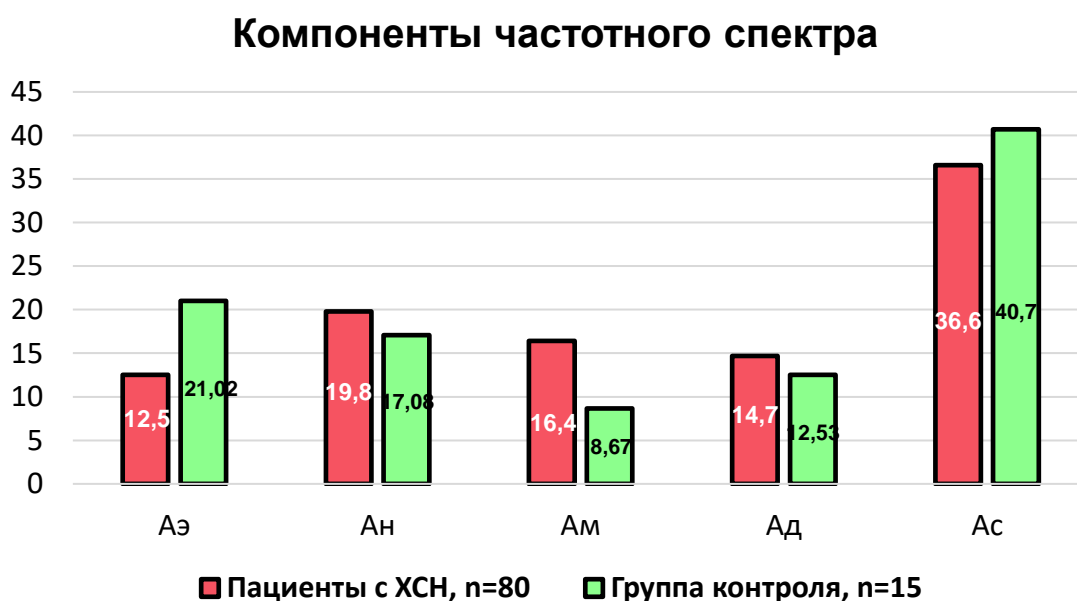
Показатель, Ме [25%; 75%]	1 группа ХСНсФВ n= 27	2 группа ХСНпФВ n=25	3 группа ХСНнФВ n= 28	4 группа контроля n=15
ПМ, П.Е.	22,04‡ [20,1; 24,6]	20,26 [16,5; 21,92]	20,78† [19,28; 22,47]	21 [16,8; 25,2]
Мнутр, П.Е.	6,01 [4,83; 7,24]	5,75 [4,61; 7,28]	5,74 [3,81; 6,56]	4,65 [4,2; 5,1]
Мшунт, П.Е.	16,69‡ [14,43; 17,77]	13,19 [10,86; 16,05]	15,15 [13,82; 16,2]	16,35 [14,7; 18]
Кв, %	5,32‡ [4,07; 7,04]	7,63 [5,2; 13,03]	6,2 [4,39; 12,24]	5,45 [3,30; 7,60]
σ, П.Е.	1,16 [0,95; 1,71]	1,50 [0,05; 1,81]	1,42 [0,94; 1,87]	1,05 [0,83; 1,27]
Аэ, П.Е.	0,36* [0,26; 0,52]	0,43* [0,17; 0,61]	0,31* [0,17; 0,42]	0,35 [0,23; 0,58]
Ан, П.Е.	0,46 [0,30; 0,66]	0,50 [0,33; 0,77]	0,48 [0,25; 0,63]	0,35 [0,28; 0,42]
Ам, П.Е.	0,43* [0,30; 0,61]	0,49* [0,35; 0,74]	0,34 [0,25; 0,52]	0,25 [0,20; 0,30]
Ад, П.Е.	0,34 [0,30; 0,51]	0,44 [0,34; 0,50]	0,35 [0,29; 0,50]	0,30 [0,24; 0,36]
Ас, П.Е.	0,62 [0,51; 0,83]	0,51 [0,40; 0,83]	0,61 [0,48; 1,02]	0,54 [0,43; 0,65]

\* — p < 0,05 при сравнении с группой контроля

† — p < 0,05 при сравнении с 1 группой

‡ — p < 0,05 при сравнении со 2 группой

При анализе регуляторных механизмов поддержания тканевой перфузии в области дистальной фаланги третьего пальца правой руки у больных ХСН эндотелиальный компонент регуляции МКЦ был значительно ниже, а миогенный компонент регуляции МКЦ значительно выше по сравнению с группой контроля. Таким образом, у пациентов с ХСН на фоне нарастания эндотелиальной дисфункции наблюдается увеличение роли тонуса гладкомышечных прекапилляров в регуляции МКЦ (Рисунок 3).



**Рисунок 3 - Вклад пассивных (Ас и Ад) и активных (Ам, Ан, Аэ) компонентов частотного спектра регуляции МКЦ у больных с ХСН и в группе контроля (средний палец руки)**

### **Показатели внутрисердечной гемодинамики и их взаимосвязи с параметрами МКЦ в исследуемых группах**

Параметры ЭхоКГ у больных в исследуемых группах ХСН представлены в Таблице 4.

**Таблица 4 - Основные параметры ЭхоКГ в группах больных ХСН**

Показатель, Ме [25%; 75%]	Все больные, n=80	1 группа – ХСНсФВ, n=27	2 группа – ХСНпФВ, n=25	3 группа – ХСНнФВ, n=28
ФВ ЛЖ, %	44 [38;55]	60 [54; 62]	43,5 [41; 48] *	33 [30; 37,5]* †
КДР ЛЖ, мм	50 [43;53]	43 [41; 47]	50 [45,5; 53] *	52 [49; 58] *
КСР ЛЖ, мм	37 [31;44]	30 [29; 31]	38,5 [34,5; 42] *	44 [40; 47] * †
КДО ЛЖ, мл	106 [83;135]	105 [88; 112]	105 [75; 138]	111 [79; 146]

Продолжение Таблицы 4

КСО ЛЖ, мл	49 [41;85]	42 [40;47]	60 [30,3; 83]	76 [47,5; 98,5] *
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	108[90;122]	95[76;113]†	99,7[90;109]	121,7[113;140]* †
СДЛА, мм рт.ст.	41 [30,5;52]	34 [21; 40]	43,5 [35; 49,5] *	46,5 [34; 69] *

Примечание: \* —  $p < 0,05$  при сравнении с 1 группой; † —  $p < 0,05$  при сравнении со 2 группой

Значения конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ, конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ, конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ в исследуемых группах нарастают по мере снижения ФВ ЛЖ ( $3\text{гр} < 2\text{гр} < 1\text{гр}$ ). Данные показатели имели значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ).

Проведение корреляционного анализа с использованием метода Спирмена позволило выявить взаимосвязи между отдельными параметрами МКЦ в области медиальной поверхности голени и данными ЭхоКГ. Наличие прямой корреляционной связи показателя Ам с ФВ ЛЖ ( $r=0,351$ ,  $p < 0,05$ ) свидетельствует о компенсаторном повышении мышечного тонуса прекапилляров при нарастании систолической дисфункции ЛЖ. Обратные значимые корреляционные связи Ам и размеров полости ЛЖ (КДР ЛЖ ( $r=-0,492$ ); КСР ЛЖ( $r=-0,474$ ); КДО ЛЖ( $r=-0,544$ ); КСО ЛЖ( $r=-0,449$ ), ИММ ЛЖ( $r=-0,407$ )  $p < 0,05$ ) отражают единство ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных с ХСН, включающего как концентрическую и эксцентрическую гипертрофию миокарда, так и гипертрофию, и гиалиноз периферических сосудов мышечного типа.

### Показатели NT-proBNP в исследуемых группах

При сравнительном анализе изменения уровней биологически активных молекул, участвующих в патогенезе ХСН, нами наблюдалась четкая тенденция увеличения концентрации NT-proBNP по мере усугубления систолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных ХСН, что представлено в Таблице 5.

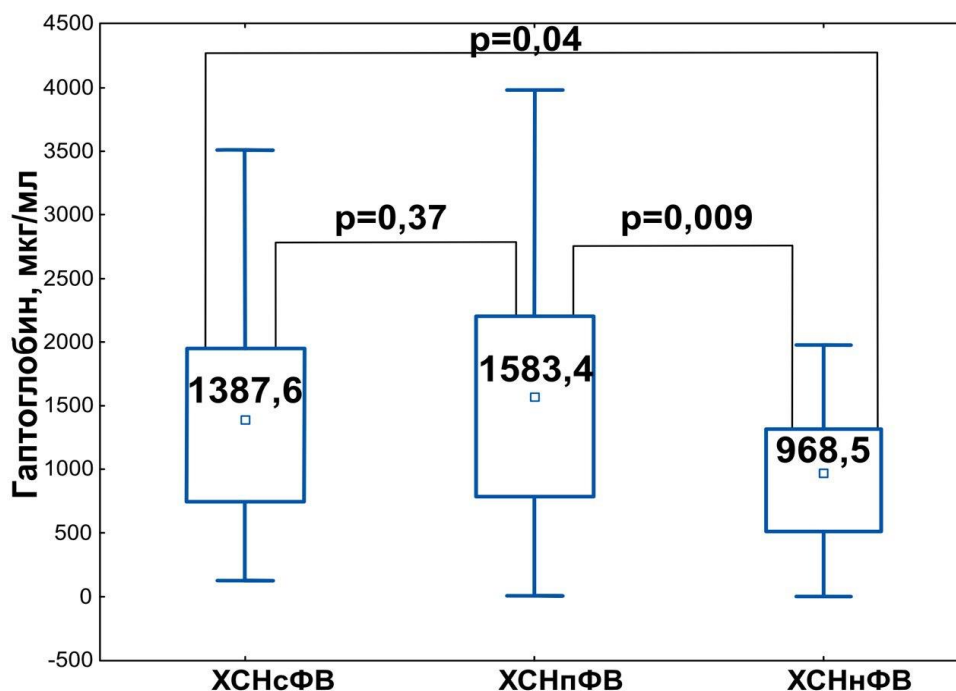
**Таблица 5 - Медианные значения NT-proBNP в группах пациентов с ХСН**

Параметр	1 группа ХСНсФВ n= 27	2 группа ХСНпФВ n=25	3 группа ХСНнФВ n= 28	p <sub>1,2,3</sub>
NT-proBNP, пг/мл	786 [439; 1480]	1939 [1101; 3021]	2112 [1463; 4525]	0,00 1



### Значения гаптоглобина в исследуемых группах

По результатам иммуноферментного анализа отмечены значимые различия уровней гаптоглобина между всеми исследуемыми группами ( $p < 0,05$ ). В группе 1 медианное значение гаптоглобина составило 1387,6 [747,5; 1946,9] мкг/мл, в группе 2 – 1583,4 [818,9; 2201,4] мкг/мл. В группе 3 отмечено минимальное значение гаптоглобина, - 968,5 [509,5; 1324,4] мкг/мл, что представлено на Рисунке 4.

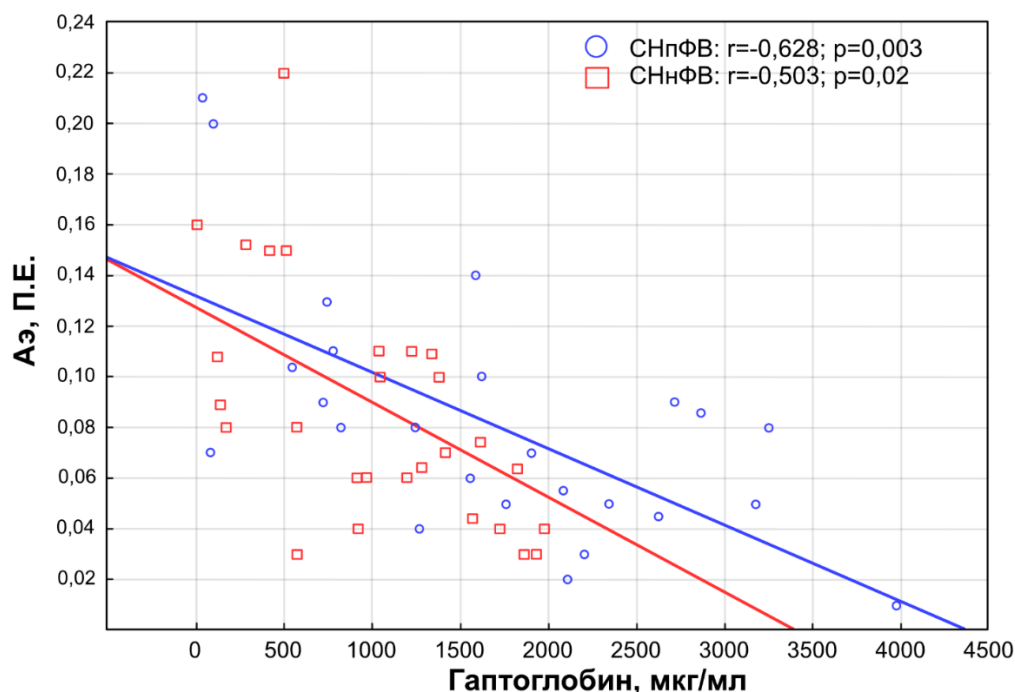


**Рисунок 4 - Уровни гаптоглобина в плазме крови в исследуемых группах**

Если при сравнительном анализе изменения уровней NT-proBNP нами наблюдалась четкая тенденция увеличения концентрации по мере усугубления систолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных ХСН, то аналогичных трендов динамики уровня гаптоглобина отмечено не было: максимальные концентрации последнего выявлены при ХСНпФВ, а минимальные – при ХСНнФВ. Известно, что уменьшение концентрации гаптоглобина негативно сказывается на его способности реализовывать антиоксидантную и противовоспалительную функцию. В нашем исследовании наименьшие значения гаптоглобина наблюдались у больных со сниженной ФВ ЛЖ, которая сама по себе является предиктором неблагоприятного прогноза при ХСН.

### Взаимосвязь уровня гаптоглобина и показателей регионарного кровообращения

Для подтверждения корреляций на большом объеме выборки с целью расчета 95%ДИ для корреляций гаптоглобина и показателей МКЦ на медиальной поверхности голени данные были подвергнуты процедуре бутстраппинга. В группе больных ХСНсФВ не было выявлено корреляций уровня гаптоглобина и показателей МКЦ. У больных ХСН с ФВ ЛЖ <50% обнаружена значимая умеренной силы обратная корреляционная взаимосвязь уровней гаптоглобина и амплитуд эндотелиального частотного диапазона (Аэ): при ХСНпФВ  $r = -0,628$ ;  $p = 0,003$  [95% ДИ: -0,256; -0,825]; при ХСНнФВ  $r = -0,503$ ,  $p = 0,02$  [95% ДИ: -0,089; -0,803] (Рисунок 5).



**Рисунок 5 -Корреляции уровня гаптоглобина и Аэ у больных ХСНпФВ и ХСНнФВ**

По нашему мнению, выявленная достоверная отрицательная связь между уровнем гаптоглобина и Аэ в группах со сниженной и промежуточной ФВ говорит об индукции синтеза гаптоглобина в ответ на развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХСН.

Для определения силы и направления связи, а также для построения модели регуляции зависимой переменной [гаптоглобин] от независимой переменной [Аэ] был применен однофакторный регрессионный анализ, результаты которого представлены в Таблице 6.

**Таблица 6- Результаты однофакторного регрессионного анализа**

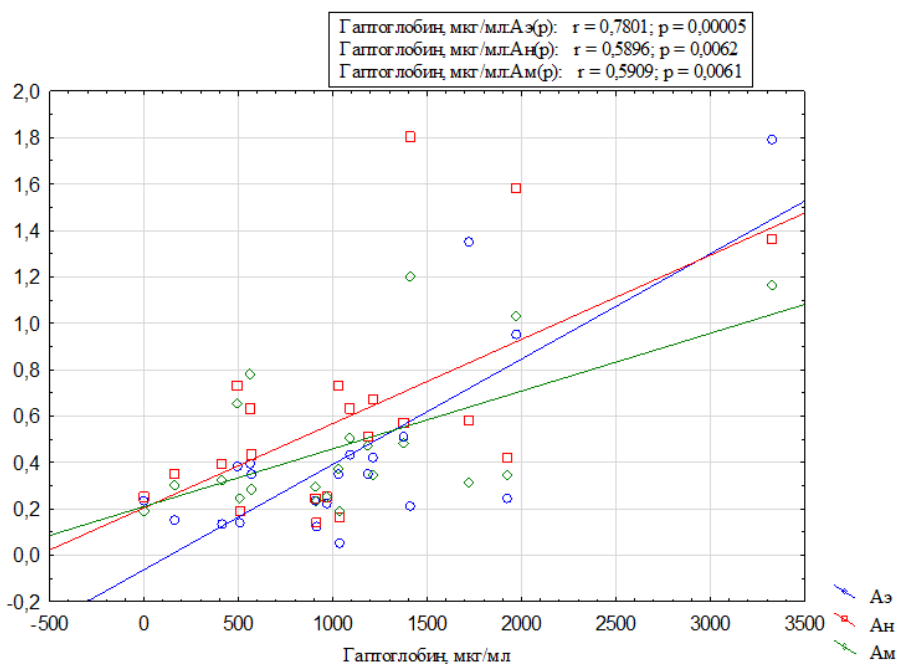
	$b_0$	Стандартная ошибка $b_0$	$b_1$	Стандартная ошибка $b_1$	p
Аэ	1787	190,362	-4053	1505	0,009

Где  $b_0$  – константа,  $b_1$  – коэффициент регрессии, Аэ- значение предиктора

Таким образом, прогнозируемое значение гаптоглобина будет рассчитываться по формуле: [гаптоглобин]=1787-(4053x Аэ).

Корреляция гаптоглобина с амплитудой сердечного частотного спектра (Ас) хоть и была достоверна, но при проведении процедуры бутстраппинга не показала достоверного доверительного интервала в отличие от других полученных нами корреляций.

Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь между гаптоглобином и активными факторами регуляции регионарного кровообращения на третьем пальце руки что, скорее всего, связано с высокой антиоксидантной активностью гаптоглобина. Особенностью тканевого метаболизма при ХСН является накопление активных метаболитов кислорода, запускающих реакции свободнорадикального окисления, нарушающих региональную микрососудистую регуляцию. В таких условиях преобладающими факторами регуляции МКЦ становятся пассивные компоненты (Рисунок 6).

**Рисунок 6 – Диаграмма взаимосвязи гаптоглобина и активных факторов регуляции**

## МКЦ на дистальной фаланге 3-го пальца руки

Значимых корреляций уровня гаптоглобина с пассивными факторами регуляции выявлено не было.

### Плазменные показатели копептина в исследуемых группах

В группе с ХСНнФВ отмечены значимо более высокие показатели концентрации копептина, а, следовательно, и вазопрессина, синтезируемого эквимольно копептину, по сравнению с другими группами. Секретия пары копептин-вазопрессин увеличивается в ответ на снижение насосной функции сердца и является компенсаторной реакцией для поддержания объема циркулирующей крови, артериального и перфузионного давления (Рисунок 6).

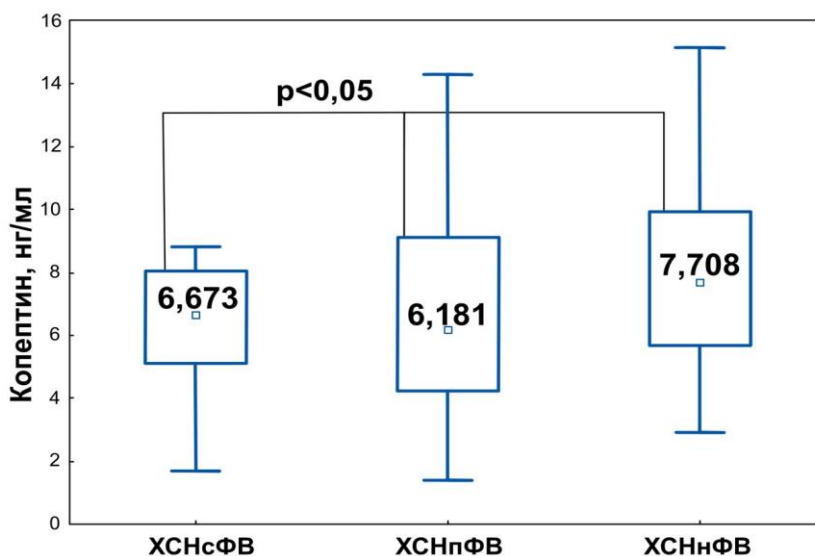
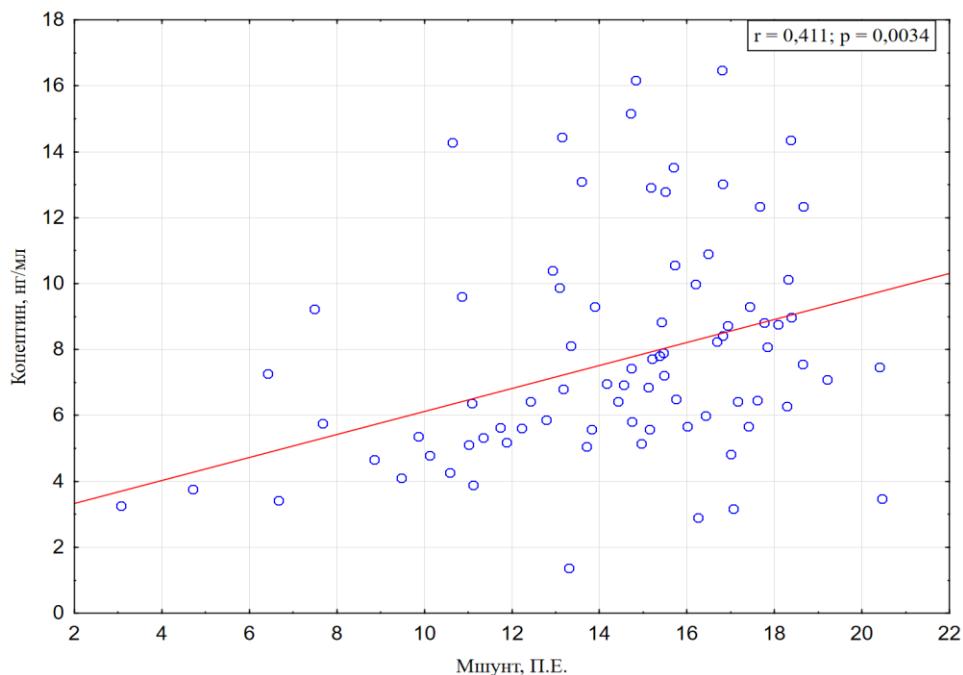


Рисунок 6 - Уровни копептина в плазме крови у больных ХСНсФВ, ХСНпФВ, ХСНнФВ

### Взаимосвязь копептина и регионарного кровообращения

Статистический анализ не выявил значимых корреляционных связей уровня копептина и параметров МКЦ, регистрируемых в области верхней трети голени, но была обнаружена корреляционная взаимосвязь между уровнем копептина и ПМ, определенного на дистальной фаланге третьего пальца кисти ( $r=0,274$ ,  $p < 0,05$ ). При этом данная корреляция в большей степени была обусловлена усилением шунтового кровотока у всех пациентов с ХСН (Мшунт:  $r=0,411$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о снижении эффективности перфузии (Рисунок 7).



**Рисунок 7 – Диаграмма взаимосвязи копептина и Мшунт на дистальной фаланге 3-го пальца руки**

Отрицательная корреляционная связь копептина и  $K_v$  ( $r=-0,319$ ,  $p < 0,05$ ) на руках главным образом отражает усиление пассивных факторов регуляции МКЦ вместе с повышением регидности активных факторов регуляции. Интерес также представляет отрицательная взаимосвязь копептина и  $A_э$  у пациентов с ХСНнФВ ( $r=-0,514$ ,  $p < 0,05$ ), что с диагностической точки зрения служит мерой оценки эндотелиальной дисфункции и может свидетельствовать о ингибирующем влиянии копептина-вазопрессина на секрецию NO, как одной из наиболее биологически активных молекул, ответственных за сосудорасширяющее действие, в результате чего у пациентов с ХСНнФВ преобладают вазоконстрикторные реакции.

Преобладание механизмов вазоконстрикции в артериальном русле у пациентов с ХСНсФВ также иллюстрирует отрицательная связь копептина и  $A_n$  ( $r=-0,459$ ,  $p < 0,05$ ). В отличие от эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХСНнФВ, в группе с ХСНсФВ вазоконстрикция в основном происходит за счёт возбуждения симпатических вазомоторных волокон.

Описанные данные позволяют рассматривать копептин в качестве еще одной биологической молекулы, участвующей в патофизиологических механизмах регуляции МКЦ, в том числе у пациентов с ХСН.

## ВЫВОДЫ

1. Медианные значения гаптоглобина у пациентов ХСНнФВ (968,5 [509,5; 1324,4] мкг/мл) были значимо ниже, чем при ХСНсФВ (1387,6 [747,5; 1946,9] мкг/мл) и ХСНпФВ (1583,4 [818,9; 2201,4] мкг/мл) ( $p < 0,05$ ).

2. У пациентов ХСНнФВ медианные значения уровня копептина достигали 7,7 [5,66; 9,79] мкг/мл, что было значимо выше, чем при ХСНсФВ – 6,6 [5,11; 8,07] мкг/мл и ХСНпФВ – 6,1 [4,25; 9,12] мкг/мл ( $p < 0,05$ ).

3. Несмотря на достоверно более низкие значения ФВ ЛЖ до 33[30;37,5] % у больных ХСНнФВ по сравнению с другими фенотипами ХСН ( $p=0,0001$ ), медианы показателя микроциркуляции (ПМ) на голени не имели значимых различий между группами, а также при сравнении со здоровыми добровольцами. В целом в группе больных ХСН наблюдалось преобладание амплитуд сердечного диапазона ( $A_c > A_d > A_m > A_n > A_э$ ) и резкое снижение амплитуд симпатического нейрогенного частотного диапазона ( $A_n$ ).

4. У больных ХСН с ФВ ЛЖ < 50% обнаружена значимая умеренной силы обратная взаимосвязь уровней гаптоглобина и амплитуд эндотелиального частотного диапазона ( $A_э$ ): при ХСНпФВ –  $r = -0,628$  [95% ДИ -0,256; -0,825];  $p = 0,003$ ; при ХСНнФВ –  $r = -0,503$  [95% ДИ -0,089; -0,803],  $p = 0,02$ , а также по результатам однофакторного линейного регрессионного анализа получена формула расчета значения гаптоглобина, прогнозируемого на основании амплитудного показателя эндотелиального частотного диапазона:  $[гаптоглобин] = 1787 - (4053 \times A_э)$ .

5. При проведении корреляционного анализа концентрации сывороточного копептина и показателей микроциркуляции дистальной фаланги третьего пальца кисти обнаружена взаимосвязь между уровнем копептина и Мшунт:  $r = 0,411$  ( $p < 0,05$ ) во всех группах пациентов с ХСН, а также уровнем копептина и  $A_э$  ( $r = -0,514$ ,  $p < 0,05$ ) при ХСНнФВ и уровнем копептина и  $A_n$  при ХСНсФВ ( $r = -0,459$ ,  $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам ХСН, особенно с нормальной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка, наряду с NT-proBNP, рекомендуется определение гаптоглобина и копептина для комплексной оценки активности нейрогормональных систем.

2. Во избежание излишних затрат на дорогостоящие методы определения гаптоглобина для ориентировочной скрининговой оценки его концентрации рекомендуется использование предложенного формульного метода.

3. Для ранней диагностики эффективной перфузии и патологических изменений в механизмах регуляции регионарного кровообращения пациентам с ХСН рекомендуется оценка показателей микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии на медиальной поверхности верхней трети голени.

### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Столбова С.К., **Беляев Ю.Г.**, Драгомирецкая Н.А. Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с ХСН II–IV ФК NYHA. // Конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2019» (сборник тезисов) - С. 112. 6-7 декабря (Москва, Россия, 2019г.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.1.n995>.

2. Столбова С.К., Драгомирецкая Н.А., **Беляев Ю.Г.**, Подзолков В.И. Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности II–IV функциональных классов. **Кардиология**. 2020;60(5):90–99. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n920>. [Scopus]

3. Podzolkov V., Dragomiretskaya N., **Beliaev I.**, Kazadaeva A. Impact of haptoglobin serum level on blood biochemical parameters in patients with chronic heart failure (CHF). // European Journal of Heart Failure. - 2020 - Volume 22, Issue S1. - 31 августа. (онлайн 2020г.) <https://doi.org/10.1002/ejhf.1964>.

4. **Беляев Ю.Г.**, Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В., Подзолков В.И. Влияние уровня гаптоглобина на клинико-биохимические показатели у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция "Кардиология на марше!"(сборник тезисов) - С. 62. 9-11 сентября (Москва, Россия, 2020г.).

5. **Беляев Ю.Г.**, Русинов И.В. Драгомирецкая Н.А., Подзолков В.И. Взаимосвязи уровня копептина и показателей центральной гемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) // VIII Международный образовательный форум "Российские дни сердца" (сборник тезисов) - С. 85. 22-24 апреля (Санкт-Петербург, Россия, 2021г.).

6. **Беляев Ю.Г.**, Драгомирецкая Н.А., Подзолков В.И. Уровни гаптоглобина и показатели микроциркуляции (МКЦ) у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) // IX Евразийский конгресс кардиологов (сборник тезисов) - С. 44. 24-25 мая (онлайн, 2021г.).

7. **Беляев Ю.Г.**, Драгомирецкая Н.А., Подзолков В.И. Оценка основных механизмов регуляции микроциркуляции (МКЦ) у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). // Российский национальный конгресс кардиологов 2021(сборник тезисов). - С.652. 21-23 октября (онлайн 2021г.).

8. Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., **Beliaev I.G.**, Kucherova J.S., Kazadaeva A.V. Endothelial microvascular dysfunction and its relationship with haptoglobin levels in patients with different phenotypes of chronic heart failure. **Rational Pharmacotherapy in Cardiology**. 2021;17(5):674-682. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-10-05>. [Scopus]

9. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., **Беляев Ю.Г.**, Русинов И.С. Показатели микроциркуляции сосудов кожи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с различной степенью систолической дисфункции левого желудочка. **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. 2021;20(7):2989. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2989>. [Scopus]

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

АГ - артериальная гипертензия

ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка

ХСНсФВ - хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ХСНпФВ - хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса

ХСНнФВ - хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

МКЦ - микроциркуляция

ЛЖ - левый желудочек

NT-proBNP - предсердный натрийуретический пептид

ЛДФ - лазерная доплеровская флоуметрия

Kv - коэффициент вариации



$\sigma$  - среднее колебание показателя микроциркуляции

Ад - амплитудный показатель дыхательного частотного диапазона ЛДФ-граммы

Ам - амплитудный показатель миогенного частотного диапазона ЛДФ-граммы

Ан - амплитудный показатель нейрогенного частотного диапазона ЛДФ-граммы

Ас - амплитудный показатель кардиального (сердечного) частотного диапазона ЛДФ-граммы

Аэ - амплитудный показатель эндотелиального частотного диапазона ЛДФ-граммы

Мнутр. - нутритивный компонент показателя микроциркуляции

Мшунт. - шунтовой компонент показателя микроциркуляции

П.Е. - перфузионные единицы

ПМ - показатель микроциркуляции

ЧСС - частота сердечных сокращений

ИМТ - индекс массы тела

САД - систолическое артериальное давление

ДАД - диастолическое артериальное давление

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

ЭхоКГ - эхокардиография

КДР ЛЖ - конечный диастолический размер левого желудочка

КСР ЛЖ - конечный систолический размер левого желудочка

КДО ЛЖ - конечный диастолический объём левого желудочка

КСО ЛЖ - конечный систолический объём левого желудочка

ЗСЛЖ - задняя стенка ЛЖ в диастолу

МЖП - толщина межжелудочковой перегородки в диастолу

ММ - масса миокарда

ДЛА - диаметр легочной артерии

ИММ ЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка

СДЛА - систолическое давление в лёгочной артерии