

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Беляев Юрий Геннадьевич

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

14.01.05 – Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Подзолков Валерий Иванович

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 ХСН – место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) .....	12
1.2 Копептин – роль в патологической нейрогормональной активации .....	16
1.2.1 Физиологическая функция копеptина .....	18
1.2.2 Нормальный диапазон копеptина и изменение в процессе физиологических реакций .....	19
1.3 Физиологические функции гаптоглобина и его роль в патогенезе ХСН .....	20
1.3.1 Синтез гаптоглобина и факторы его регуляции.....	20
1.3.2 Копептин и ХСН.....	23
1.3.3 Гаптоглобин и ХСН .....	27
1.4 Регионарное кровообращение у пациентов с ХСН .....	31
1.5 Методология исследования регионарного кровообращения.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	39
2.1 Дизайн исследования .....	39
2.2 Общеклиническая характеристика пациентов, включённых в исследование.....	41
2.2.1 Инструментальная диагностика.....	47
2.3 Определение NT-proBNP.....	48
2.4 Определение гаптоглобина .....	48
2.5 Определение копеptина.....	48
2.6 Мониторирование регионарного кровообращения .....	49
2.7 Амплитудно-частотные характеристики ЛДФ сигнала .....	50
2.8 Методы статистического анализа.....	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	54
3.1 Эхокардиографические показатели пациентов в исследуемых группах.....	54
3.2 Показатели регионарного кровообращения пациентов в исследуемых группах .....	55

3.2.1 Регионарное кровообращение в области медиальной поверхности верхней трети голени.....	55
3.2.2 Регионарное кровообращение в области дистальной фаланги третьего пальца правой руки .....	59
3.3 Плазменные показатели NT-proBNP в исследуемых группах .....	60
3.4 Плазменные показатели гаптоглобина в исследуемых группах .....	61
3.5 Ассоциация гаптоглобина с лабораторно-инструментальными параметрами.....	63
3.6 Взаимосвязь гаптоглобина и регионарного кровообращения.....	66
3.7 Плазменные показатели копептина в исследуемых группах .....	68
3.8 Ассоциация копептина с лабораторно-инструментальными параметрами .....	68
3.9 Взаимосвязь копептина и регионарного кровообращения .....	70
3.10 Взаимосвязь регионарного кровообращения с лабораторно-инструментальными показателями .....	71
3.11 Взаимосвязь показателей МКЦ и параметров центральной гемодинамики...	78
3.11.1 Взаимосвязь показателей МКЦ на дистальной фаланге третьего пальца кисти и параметров центральной гемодинамики.....	78
3.11.2 Взаимосвязь показателей МКЦ на медиальной поверхности верхней трети голени и параметров центральной гемодинамики.....	82
3.12 Взаимосвязь показателей МКЦ на медиальной поверхности верхней трети голени и дистальной фаланге третьего пальца кисти.....	85
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	88
ВЫВОДЫ .....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), несмотря на многосторонние подходы к ее изучению, остается актуальной проблемой современной кардиологии. В связи с успехами в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), в первую очередь, инфарктов миокарда (ИМ), а также артериальной гипертензии (АГ), во всем мире наметился тренд на изменение в самой структуре болезней системы кровообращения за счет увеличения доли пациентов, пополнивших пул ХСН [1].

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) [2].

Данные о структуре госпитализаций и смертности больных наводит на мысль о важном значении патологии системы кровообращения на уровне сосудов микроциркуляторного русла, механизмах развития микрососудистой дисфункции и путях ее коррекции.

В норме приток крови к органам и тканям и их перфузия регулируются изменением тонуса артериол. При этом поток крови через артерии остаётся практически неизменным, а перфузия тканей может варьироваться в довольно широких пределах путём изменения тонуса более мелких сосудов. Регуляция перфузии осуществляется посредством взаимодействия систем нейрогенных, гуморальных, механических взаимодействий, что, в свою очередь, до определённой степени компенсирует нарушение перфузии миокарда, обусловленное прогрессированием атеросклероза и гиалиноза коронарных артерий [3].

Нарушению микроциркуляции (МКЦ) предшествует наличие у пациента таких сопутствующих заболеваний как ожирение, сахарный диабет (СД),

хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек (ХБП), соль-зависимая АГ, при которых происходит активация системы провоспалительных цитокинов (главным образом TNF $\alpha$  и IL-6) [4], что переводит организм в так называемое «провоспалительное состояние» [5]. Активация провоспалительных цитокинов ведёт к системному воспалению с вовлечением эндотелия капилляров коронарных артерий, что, свою очередь, приводит к снижению активности протеинкиназы С (ПК-С), биодоступности оксида азота (NO), циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ) в прилегающих к микрососудам кардиомиоцитах [6]. Низкая активность ПК-С ведёт к развитию гипертрофии миокарда с нарушением его релаксации и стимуляции интерстициального фиброза, что приводит к диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), развитию и прогрессированию сердечной недостаточности [7].

Данную теорию подтверждает исследование, основанное на результатах вскрытия больных с ХСНсФВ, которое показало, что у данной группы пациентов преобладала гипертрофия миокарда, незначительный фиброз, а также наблюдалось так называемое «микрососудистое разряжение» - несоответствие между разрушением и регенерацией сосудов, которое было ассоциировано с микрососудистой дисфункцией эндотелия [8]. Глобальное разряжение сосудов микроциркуляторного русла при ХСНсФВ является отражением системного характера описываемых процессов, что обусловлено микроциркуляторной дисфункцией, возникающей и прогрессирующей вследствие эндотелиальной дисфункции и воспаления в сосудах микроциркуляторного русла.

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 [9]. Функционирование такой системы основывается на взаимодействии клеток сосудов и паренхимы через сигнальные пути, формируя тем самым высокоадаптивную структуру, призванную поддерживать перфузию [10]. Регуляция баланса этой системы поддерживается путём регуляции тонуса гладкомышечных клеток, метаболическими сигналами от прилегающих тканей,

выделения различных вазоактивных веществ эндотелием, а также нейрогормональной активацией [11].

Таким образом, мониторинг регионарного кровообращения и маркёров системного воспаления является одной из важнейших проблем современной медицинской диагностики 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 [12]. 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 [13].

Другим таким 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 при использовании данного маркера в оценке активности системы аргинин-вазопрессин, а, следовательно, в прогнозировании риска развития отечного синдрома и в понимании влияния активности системы аргинин-вазопрессин на прогноз пациентов с ХСН [14].

В настоящее время для неинвазивного мониторинга регионарного кровообращения применяются различные методики: лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), интравитальная микроскопия [15], плетизмография [16], спекл-визуализация [17], методы, основанные на оптической когерентной томографии [18].

Первые попытки реализации данной методики были предприняты в 70-х годах 20 века [19]. Однако несмотря на весь прогресс, достигнутый в части фундаментальных и прикладных аспектов неинвазивного мониторирувания кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, вопрос об изменениях в

регионарном русле у больных с хронической сердечной недостаточностью, а также влияние нейрогуморальных факторов на выявляемые отклонения остаются недостаточно изученными.

### **Степень разработанности темы**

Автором обследовано 80 участников исследования, выводы и практические рекомендации диссертации основаны на результатах обследования этой большой группы. План обследования пациентов соответствовал целям и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

### **Цель исследования**

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

### **Задачи исследования**

1. Изучить показатели активности биомаркёров (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**

1. Впервые планируется изучить взаимосвязь изменений регионарного кровообращения одновременно на двух разных конечностях (рука-рука, рука-нога, нога-нога) с тяжестью ХСН.

2. Впервые планируется определение возможных объективных критериев мониторингования степени выраженности микроциркуляторной дисфункции верхних и нижних конечностей у больных с ХСН.

3. Впервые планируется изучение взаимосвязей 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 прогноза выживаемости и смертности пациента с ХСН. Изучение показателей МКЦ имеет большое практическое значение в оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Результаты исследования используются в практической деятельности кардиологического отделения университетской клинической больницы (УКБ) №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 обсервационное исследование. В ходе проведения работы использованы теоретический анализ и сравнение с последующей статистической обработкой материала.



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

1. Показатели активности различных нейрогормональных систем у больных ХСН не всегда напрямую зависят 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  $K_v$  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 гуморальных медиаторов прогрессирования эндотелиальной дисфункции у больных ХСН.

4. Выявленные нарушения различных 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 4 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 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, 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 результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе научных статей в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus – 3, публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 6 (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 отечественный и 248 зарубежных. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 39 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 ХСН – место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

Анализ данных отечественных и зарубежных эпидемиологических исследований позволяет констатировать тот факт, что в 21 веке системы здравоохранения во всем мире столкнулись с новым вызовом – нарастающей глобальной пандемией ХСН [20]. По данным на 2011 год в мире насчитывалось более 37,7 миллионов человек с явлениями ХСН. Только в США ХСН диагностирована у 5,7 миллионов человек, ежегодно во всём мире выявляется до 870 тысяч новых случаев [21, 22]. Согласно крупному отечественному исследованию ЭПОХА-ХСН, проводимого с 1998 по 2017 год, за 16 лет в нашей стране число пациентов с ХСН выросло до 8,2% от генеральной совокупности, а количество больных с высоким функциональным классом (ФК) выросло почти в 2 раза - с 1,76 до 4,5 миллионов человек [23]. Выводы экспертов всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сделанные по результатам исследования «Глобальное бремя болезней» (Global Burden of Disease Study), свидетельствуют о том, что пандемия ХСН носит глобальный характер и не является характерной только для развитых стран [22, 24]. Примерно 80% глобального бремени ССЗ приходится на страны со средним и низким уровнем дохода [25, 26, 27].

Эпидемиологический переход бремени болезней, связанных с инфекциями и дефицитом питания, к хроническим заболеваниям, свойственным прежде всего пожилым людям, наблюдается практически во всех странах, кроме стран Африки к югу от пустыни Сахара [22, 28]. Таким образом, большое количество больных с ХСН и необходимость их многократных госпитализаций создают колоссальную экономическую нагрузку на государственные системы здравоохранения. Так, по данным на 2012 год во всем мире на лечение сердечной недостаточности было потрачено 108 миллиардов долларов, а в дальнейшем, согласно прогнозам, расходы будут только увеличиваться и к 2030 году достигнут 150 миллиардов долларов [29]. В Российской Федерации расходы на лечение больных с ХСН составляют 300 миллиардов рублей в год [30], а по оценкам Арутюнова и

соавторов, сделанных на основании регистра ОРАКУЛ-РФ, суммарно недополученной прибыли ВВП в результате смерти, составляет 80 миллионов рублей на 1000 больных [31]. Таким образом, современные реалии говорят нам о том, что вследствие прогресса современной медицины пожилые люди живут с ХСН дольше, чем когда-либо прежде. С увеличением количества людей с ХСН по мере старения населения планеты и увеличения бремени ССЗ, ожидается увеличение затрат систем здравоохранения разных стран, что диктует необходимость проведения фундаментальных научных исследований, направленных на изучение патогенеза, методов диагностики, способов лечения и профилактики ХСН, и, как следствие, снижения расходов на здравоохранение. По мере того, как все больше пациентов выживает после перенесенной острой сердечной недостаточности, вследствие таких сосудистых катастроф, как острый ИМ, нестабильная стенокардия, тромбоэмболия легочной артерии и другие заболевания, а также широкого внедрения первичной профилактики ССЗ, наметились изменения в этиологической структуре ХСН [32, 33]. В настоящее время более 2/3 всех случаев ХСН приходится на ИБС, ХОБЛ, АГ и ревматическую болезнь сердца [34, 35]. По данным ВОЗ, регионы с высоким уровнем дохода чаще страдают от ИБС и ХОБЛ, а с низким – от АГ и ревматической болезни сердца, кардиомиопатий и миокардитов [22]. В результате масштабной кампании по диагностике и лечению ССЗ в развитых странах тренд на повышение количества случаев впервые диагностированной ХСН вышел на плато, в то время как в развивающихся странах сохраняется увеличение количества больных с ХСН [36].

Несмотря на значимый прогресс в понимании патогенеза, диагностики и, как следствие, разработки подходов к терапии ХСН, результаты лечения для пациента с диагностированной ХСН остаются весьма скромными, а прогноз неутешительным. Так, за период с 1979 по 2000 год в США абсолютная выживаемость пациентов с ХСН повысилась всего на 9-10% [37]. К сходным выводам приходят и отечественные эпидемиологи [38, 39].

В России ежегодная смертность пациентов с ХСН достигает 12%, что в

абсолютных цифрах составляет около 600 тысяч пациентов [40].

По данным результатов исследования ЭПОХА-ХСН, медиана дожития у пациентов с ХСН I-II ФК в нашей стране была равна 8 годам, а при ХСН III-IV ФК составила 3,8 года [41, 42].

При попытке сравнительной оценки смертности от ХСН прослеживается вывод о том, что в развивающихся странах смертность от ХСН в 2-3 раза выше по сравнению с развитыми [34, 43].

ХСНнФВ, развивающаяся в исходе острого инфаркта миокарда (ОИМ) или неишемических кардиомиопатий, относительно хорошо изучена с точки зрения эпидемиологии, патофизиологии, а также лечения [44,45]. В последние десятилетия внимание исследователей сместилось в сторону пациентов с ХСНсФВ, у которых ФВ ЛЖ по данным эхокардиографического исследования (ЭХО-КГ) превышает 50%, а также пациентов из так называемой «серой зоны» – ХСН с промежуточной фракцией выброса (ХСНпФВ), находящейся в интервале 40-49%. Актуальность этой проблемы определили как крупные зарубежные популяционные многоцентровые исследования TIME-CHF (Trial of Intensified versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure), PINNACLE (Practice Innovation and Clinical Excellence Registry), CHART-2 (Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-2), BIOSTAT-CHF (Biological Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure) и др. [46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54], так и отечественное обсервационное исследование ЭПОХА-О-ХСН [55], которые показали высокую распространенность данных фенотипов в общей популяции больных ХСН, а также весьма существенную неоднородность пациентов внутри выделенных фенотипических групп.

В данных исследованиях было показано, что группа больных ХСНпФВ весьма неоднородна [56].

Особый интерес исследователей вызывают пациенты с ХСНсФВ, которые составляют большую и важную группу людей с уникальным фенотипом ХСН. По результатам проспективного исследования Shah SJ, et al. (2015г), на основании иерархического кластерного анализа данных 397 пациентов с ХСНсФВ, были

выделены 3 группы, обозначенные авторами как «кластеры», различающиеся антропологическими, клиническими и лабораторно-инструментальными данными, а также тяжестью течения и прогнозами. Первый кластер составили относительно молодые пациенты с умеренной диастолической дисфункцией, как правило развившейся в результате АГ, и относительно нормальным уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP). Вторым кластером представляли пациенты с ожирением, осложненным СД 2 типа и синдромом обструктивного апноэ во сне, с максимально выраженными признаками диастолической дисфункции. Пациенты третьего кластера отличались преклонным возрастом и выраженными процессами бивентрикулярного ремоделирования сердца с развитием легочной гипертензии и высокой частотой встречаемости у них ХБП [57].

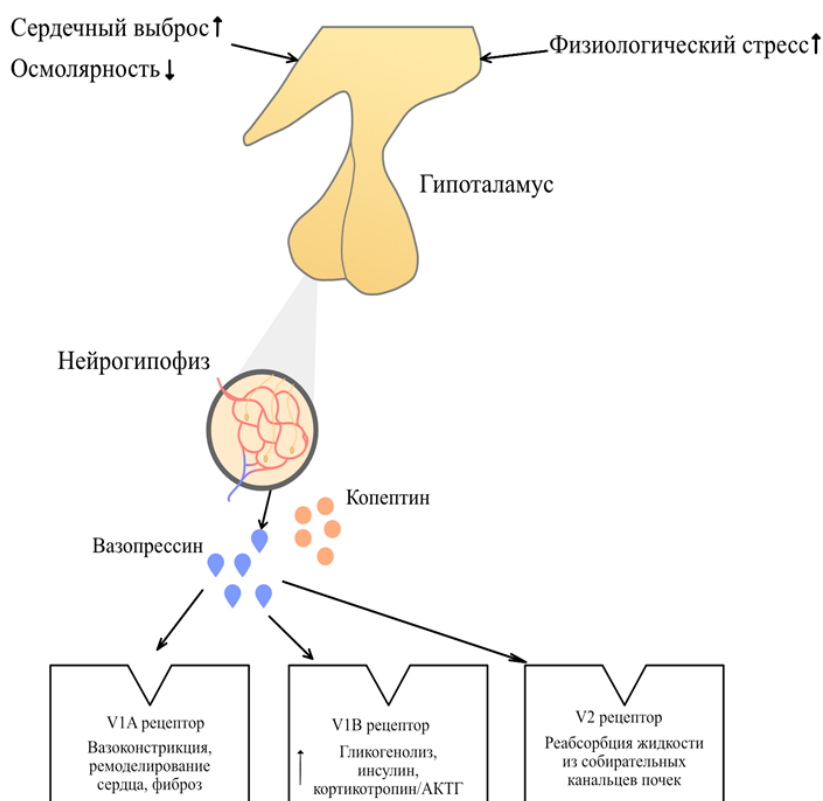
Несмотря на очевидные различия между кластерами, характерным признаком для всех больных с ХСНсФВ, составляющих от 42% до 72% от всех случаев ХСН, является поздняя диагностика сердечной недостаточности и ограниченные возможности ее лечения [58, 59, 60]. В связи со сложностями диагностики и необходимостью использовать нетривиальные подходы для выявления миокардиальной дисфункции, имеются существенные различия в эпидемиологии ХСНсФВ. Так, результаты крупных международных исследований, в которые были включены пациенты из Северной Америки, Европы и России, показали, что фенотип ХСНсФВ преобладает в США и Канаде и, в меньшей степени, представлен в России и странах Восточной Европы [61]. Особенностью течения ХСНсФВ является ее менее высокая смертность по сравнению с ХСНнФВ [62], большая потребность пациентов в повторных госпитализациях [64].

По современным представлениям в патогенезе ХСН участвует ряд первично компенсаторных нейрогормональных систем, патологическая активация которых происходит при наличии повреждения миокарда и/или дисфункции ЛЖ. Компенсаторные механизмы включают активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, усиление продукции антидиуретического гормона. Кроме того, активируется семейство уравновешивающих сосудорасширяющих молекул, включая предсердные и

мозговые натрийуретические пептиды (ANP и BNP), брадикинин, простагландины (PGE и PGI) и оксид азота (NO), компенсирующее чрезмерную периферическую сосудистую вазоконстрикцию, роль которых относительно хорошо изучена [65]. 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.

## 1.2 Копептин – роль в патологической нейрогормональной активации

Копептин и аргенин-вазопрессин являются производными одной и той же молекулы предшественника – пре-про-вазопрессина. Физиологическая функция вазопрессина реализуется через соответствующие орган-специфические рецепторы (V1A, V1B, V2), посредством активации которых происходит регуляция гомеостаза жидкости в организме и сосудистого тонуса (Рисунок 1).



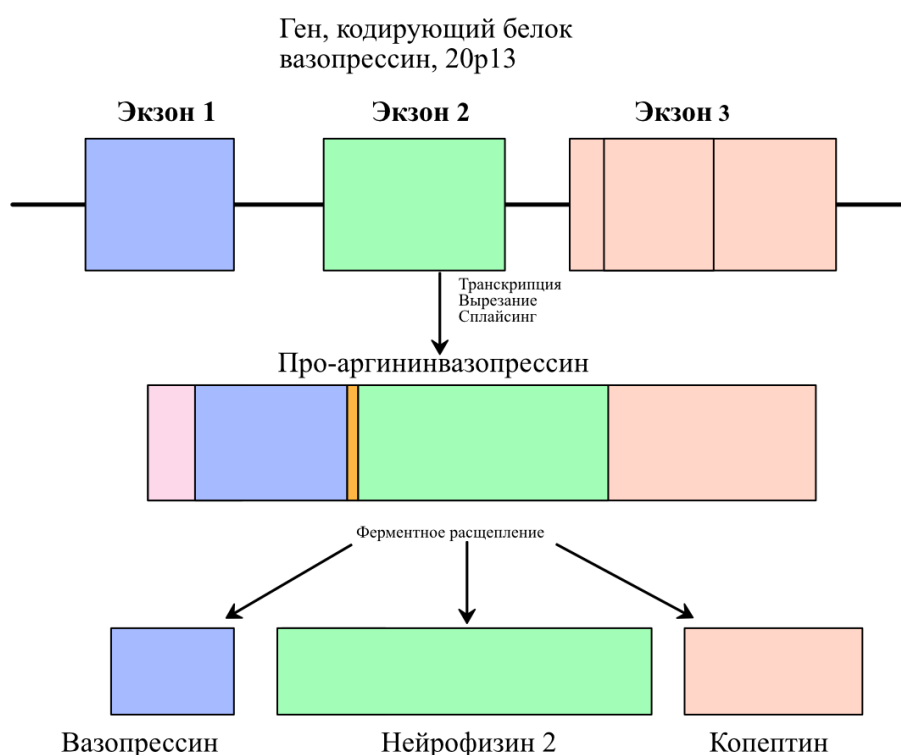
**Рисунок 1 - Высвобождение копептина и вазопрессина - схематическая блок-схема**



Несмотря на кажущуюся высокую диагностическую ценность вазопрессина, измерение его концентрации в плазме крови представляет собой нетривиальную задачу в связи с крайней нестабильностью молекулы: так *in vivo* период полураспада ( $T_{1/2}$ ) составляет лишь 2-3 минуты, и даже проведение исследования *ex vivo* при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  лишь незначительно увеличивает  $T_{1/2}$  [66]. Кроме того, для определения концентрации вазопрессина требуются относительно большое количество плазмы крови (более 1 мл), а также дорогостоящие и времязатратные тест-системы [67].

Ограничение методики также связано со способностью вазопрессина осаждаться на тромбоцитах, что может привести к недооценке истинной концентрации вещества [67]. Все эти ограничения не позволили использовать вазопрессин в качестве биомаркера ХСН не только в повседневной клинической практике, но и в научных исследованиях.

В свою очередь копептин, который является С-терминальной частью провазопрессина, при распаде последнего, высвобождается в количестве эквимолярном вазопрессину (Рисунок 2).



**Рисунок 2 - Гены и предшественники вазопрессина человека**

Таким образом, уровень копептина, молекула которого отличается высокой стабильностью *in vivo*, позволяет отслеживать концентрацию вазопрессина в плазме крови [68, 69, 70].

### 1.2.1 Физиологическая функция копептина

Физиологическая роль копептина изучена недостаточно. В ранних исследованиях обсуждалась его функция как пролактин-релизинг фактора, однако экспериментально теория не получила убедительных доказательств [71, 72, 73]. В дальнейшем, ряд ученых предполагал, что копептин является белком-шапероном, участвующим в формировании третичной структуры проАВП [74]. Сообщалось также, что копептин, взаимодействуя с гликопротеинами рецепторов кальнексин/кальретикулиновой системы, способствует увеличению образования активных гормонов [75, 76].

Некоторые авторы приписывают копептину важную роль в патогенезе несахарного диабета, однако данная теория не подкреплена достаточным массивом клинических данных и требует дальнейшего исследования [77].

Исходя из особенностей секреции копептина, изменяющейся в той же мере, что и вазопрессин, и зависящей от осмотических, гемодинамических и стрессовых воздействий на организм, можно предположить, что копептин играет некую особую патофизиологическую роль, в том числе и в регуляции периферической циркуляции [78].

Анализ механизмов регуляции концентрации копептина в сыворотке показывает, что копептин очень быстро элиминируется из организма и не имеет свойства накапливаться в крови, что свойственно биологически активным молекулам [78]. При этом копептин, извлеченный из человеческого организма, обладает достаточно высокой стабильностью и способностью очень длительного сохранения, и эта стабильность исключает влияние на элиминацию копептина биологически активных протеаз, циркулирующих в плазме [79]. Таким образом, копептин, вероятнее всего, имеет почечный и печеночный пути элиминации (в неизменном виде) либо лизируется трансканевыми протеазами и выводится в

виде метаболитов. На почечный генез элиминации также указывают следовые уровни копептина, определяемые в почечной ткани [80].

### **1.2.2 Нормальный диапазон копептина и изменение в процессе физиологических реакций**

При определении концентрации копептина у здоровых добровольцев в различных исследованиях медиана составила 4,2 пмоль/л в интервале от 1 до 13,8 пмоль/л [60, 81, 82]. Причем у мужчин показатели были несколько выше – примерно на 1 пмоль/л [83]. Изменения в концентрации копептина не коррелировали с возрастом, не были подвержены изменениям, связанным с циркадными ритмами [84], менструальным циклом у женщин и приемом пищи [85]. Такая стабильность концентрации копептина расширяет возможности использования копептина в любое удобное время суток. Также обращает на себя внимание тот факт, что концентрация копептина изменяется в сторону уменьшения при употреблении даже небольшого количества жидкости. В целом, реакция копептина на осмотические и гемодинамические стимулы соответствует реакции на них на вазопрессин.

Так, в крупном исследовании на 6801 пациенте, проведенном Van Gestel и соавторами, было установлено, что факторы, связанные с образом жизни и питанием, такие как курение, употребление алкоголя, и, особенно, потребление жидкости и натрия, имеют сильную связь с концентрацией копептина [81]. Известно, что концентрация этого пептида повышается в рамках эндокринной реакции на стресс [86]. Также ряд исследований показал, что концентрация вазопрессина увеличивается при сердечной недостаточности в ответ на снижение сердечного выброса. Известно, что в условиях хронического стресса, обусловленного патологией сердечно-сосудистой системы (ССС), постоянно повышенный уровень вазопрессина путем патологической стимуляции рецептора V1A ведет к активации фибробластов, ремоделированию миокарда левого желудочка и периферической вазоконстрикции [87, 88, 89]. В последние годы и сам копептин стал рассматриваться как неспецифический маркер стресса [90],

предсказывающий исход у пациентов с ишемическим инсультом, ИМ [91] и сердечной недостаточностью [92].

### **1.3 Физиологические функции гаптоглобина и его роль в патогенезе ХСН**

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает к себе воспаление, так как оно тесно связано с возникновением и течением ХСН. Один из провоспалительных острофазных белков – это гаптоглобин, впервые открытый М. Polonsky и М. F. Gayle более 70 лет назад и первоначально выделенный в печени как один из белков, уровень которых увеличивается во время воспаления. Позднее, гаптоглобин также был обнаружен в легких [115], иммунных клетках, включая нейтрофилы и моноциты [116, 117], а также в адипоцитах [118], почках, селезенке, тимусе, сердце [115].

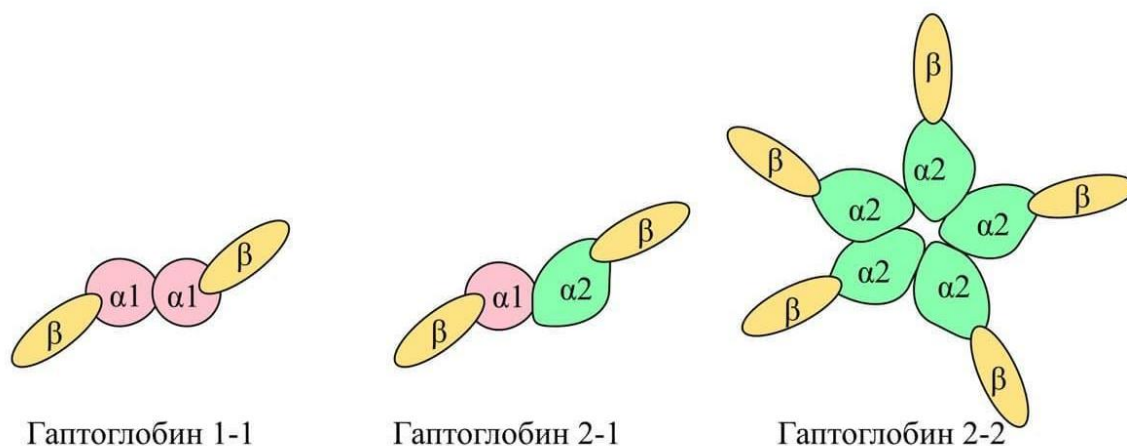
#### **1.3.1 Синтез гаптоглобина и факторы его регуляции**

Синтез гаптоглобина в печени и других тканях осуществляется из белка-предшественника – препрогаптоглобина, состоящего из 18 аминокислот, N-концевого сигнального пептида и двух гликолизированных субъединиц ( $\alpha$  и  $\beta$ ). В шероховатом эндоплазматическом ретикулуме препрогаптоглобин лишается N-концевого сигнального пептида и превращается в прогаптоглобин. Далее под действием сериновых протеаз прогаптоглобин подвергается расщеплению в месте соединения  $\alpha$  и  $\beta$  субъединиц. Это приводит к образованию двух молекул: N-концевой легкой  $\alpha$ -цепи и C-концевой тяжелой  $\beta$ -цепи. После чего в аппарате Гольджи из  $\beta$ -субъединицы путем образования сложных сиаилированных боковых цепей происходит секреция зрелого гаптоглобина в кровь. [119]

Также интересным представляется тот факт, что кроме гаптоглобина в кровь попадает небольшое количество его предшественника – прогаптоглобина, который участвует в ангиогенезе [120].

Гаптоглобин выявляется у всех млекопитающих, но только у людей выявлен его полиморфизм. В настоящее время известно, что гаптоглобин существует в трех фенотипах, пространственная структура молекул которых определяется

количеством  $\alpha$  и  $\beta$  субъединиц: гаптоглобин 1-1, гаптоглобин 2-1 и гаптоглобин 2-2 [121, 122, 123], (Рисунок 3).



**Рисунок 3 - Схема структуры димеров и олигомеров гаптоглобина**

Распространенность фенотипов гаптоглобина в Европе составляет: 13, 50 и 37% соответственно [124]. Наибольшим размером и молекулярной массой отличается олигомер гаптоглобина фенотипа 2-2. В сравнении с ним димер гаптоглобина 1-1 гораздо меньше, что определяет его большую мобильность при проникновении из клеток печени в кровеносное русло и обратно из кровеносного русла в ткани, что положительным образом сказывается на его функциональных способностях [125, 126].

Одна из основных функций гаптоглобина – это уменьшение токсичности свободных гемоглобина и гема, поступающих в кровь в результате гемолиза «старых» эритроцитов и обладающих высокой токсичностью [127, 128]. Благодаря способности образовывать с ними комплекс, который распознается скавенджер рецептором макрофагов CD163, гаптоглобин, в норме циркулирующий в плазме крови, может связывает до 3 грамм свободного гемоглобина [129], который впоследствии разрушается под воздействием гем-оксигеназы и биливердин-редуктазы [130; 131]. При нарушении данного механизма свободно циркулирующее железо начинает участвовать в окислительно-восстановительных реакциях, что приводит к высвобождению свободных радикалов с мощной

окислительной активностью, и, в конечном счете, запускает каскад перекисного окисления липопротеинов низкой плотности. Окисленные липопротеины низкой плотности провоцируют развитие воспаления, что в свою очередь приводит к сужению сосудов, адгезии моноцитов и тромбоцитов, агрегации и тромбообразованию [132], что способствует возникновению ССЗ и их осложнений [133].

Другая функция гаптоглобина определяется его способностью стимулировать клетки линии моноцитов/макрофагов и модулировать баланс Т-хелпера 1-го и 2-го типа, активация которых лежит в основе патогенеза различных заболеваний [134].

В настоящее время обсуждается роль гаптоглобина в развитии сердечно-сосудистых [135], онкологических и инфекционных заболеваний [136, 137, 138], СД [139, 140], заболеваний нервной системы, в частности болезни Альцгеймера [141].

Сообщалось об альтернативных функциях вариантов гаптоглобина 1-1 и гаптоглобина 2-2, в частности, в различном уровне восприимчивости и защите от инфекционных (например, туберкулеза легких, ВИЧ и малярии) и неинфекционных (например, СД, ССЗ и ожирение) заболеваний у носителей разных вариантов генотипа гаптоглобина. [142, 143; 144].

Синтез гаптоглобина регулируется множеством клеточных и гуморальных факторов, включая гормон роста, инсулин, эндотоксины бактерий, продуцируемые макрофагами цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- $\alpha$ ), глюкокортикоиды, катехоламины, гипоксией [145; 146; 147; 148; 149; 150; 151; 152].

Нормальные значения гаптоглобина обычно находятся в диапазоне от 450 мг/л до 1650 мг/л. Уровень гаптоглобина ниже 450 мг/л может указывать на гемолиз. Повышенный распад эритроцитов приводит к увеличению поступления гемоглобина в кровь и, соответственно, к связыванию его с гаптоглобином и снижению уровня последнего [153].

Гаптоглобин активно участвует в процессах воспаления, начиная от стимулирования лейкоцитов и антиоксидантной активности до восстановления и

регенерации тканей. Поэтому снижение или отсутствие гаптоглобина в плазме, как это происходит при гипо- или агаптоглобинемии, ассоциируется с аллергической и анафилактической трансфузионными реакциями, соответственно (154; 155).

Комплексы гаптоглобина 1-1 стимулируют макрофагов и Т-хелперы 2 типа через взаимодействие с рецептором CD-163, что приводит к увеличению синтеза противовоспалительных цитокинов IL-6 и IL-10, которые обеспечивают заживление и восстановление тканей (156; 12; 157).

Напротив, макрофаги, активированные комплексами гаптоглобина 2-2, стимулируют ответ Т-хелперных клеток типа 1, который способствует выработке провоспалительных цитокинов (12; 158). Эти данные свидетельствуют о том, что у людей с фенотипом гаптоглобина 1-1 более выражена сосудистая защита и защита от инфекций, чем у людей с гаптоглобином 2-2 (159). За эти свойства гаптоглобин считается одним из основных белков, ассоциированных с воспалением (160).

### **1.3.2 Копептин и ХСН**

Учитывая тот факт, что копептин синтезируется в эквимольной концентрации к вазопрессину, а также свидетельства того, что концентрация вазопрессина коррелирует с тяжестью сердечной недостаточности, было выдвинуто предположение, что концентрация копептина имеет прогностическую значимость у пациентов с ХСН [93].

Это подтверждает исследование Stoiser et al., в которое было включено 268 пациентов с ХСН с ФК по New-York Heart Association ((Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) (NYHA)) II-IV, у которых измерили уровень сывороточного копептина и уровень BNP и далее наблюдали за ними в течение 16 месяцев. В течение этого времени некоторые пациенты умерли вследствие декомпенсации СН, а у некоторых наблюдалось ухудшение клинической картины СН. Авторы этого исследования по завершению периода наблюдения пришли к выводу, что копептин обладает большей прогностической силой для смертельных исходов в сравнении с BNP [93]. К таким же выводам приходят авторы исследования, включившее 137 пациентов, у которых были определены мозговой

натрийуретический пептид (BNP), среднерегиональный отрезок предшественника предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP), среднерегиональный про-адреномедуллин (MR-proADM). Конечная точка была определена как смертность от всех причин. За участниками исследования наблюдали в течение 365 дней. По завершению периода наблюдения авторы пришли к выводу о том, что копептин имеет схожую с BNP предсказательную ценность в отношении одногодичной смертности от всех причин при острой декомпенсированной сердечной недостаточности [94].

В многоцентровом проспективном исследовании MOLITOR (Impact of Therapy Optimisation on the Level of Biomarkers in Patients with Acute and Decompensated Chronic Heart Failure) с участием 164 больных, госпитализированных с явлениями декомпенсированной ХСН, авторы пришли к выводу о том, что из всех изученных ими биомаркеров именно копептин является лучшим предиктором смертности и повторной госпитализации в течение 90 дней [95].

Также было проведено крупное многоцентровое исследование в рамках итальянской группы по изучению выживаемости при сердечной недостаточности (GISSI-HF), в котором изучалась прогностическая сила таких биомаркеров как MR-proANP, MRproADM, CT-proET1 и копептина, сравнивалась с BNP и NT-proBNP. Все 4 биомаркера были независимыми предикторами исхода ХСН [96].

В исследовании Neuhold и соавторов, в которое было включено 786 пациентов с ХСН II-IV ФК по NYHA, авторы обнаружили положительную взаимосвязь копептина с высоким риском смерти у пациентов с ХСН, и эта взаимосвязь получилась наиболее сильной в группе пациентов с NYHA II и III ФК. Для пациентов с наиболее тяжелыми симптомами (IV класс NYHA) копептин предоставлял дополнительную независимую информацию о конечной точке в отличие от BNP [97]. В сравнительном исследовании копептина, BNP, MR-proADM, CT-proET-1, в котором концентрации исследованных биомаркеров у пациентов с ХСН были измерены дважды – при поступлении и после оптимизации терапии, было отмечено снижение указанных биомаркеров, в том числе и



копептина, по мере улучшения клинического состояния пациентов [98]. В исследовании I. Tentzeris и соавторов, включившем 172 пациента, обнаружена положительная корреляция уровня копептина и тропонина с тяжестью сердечной недостаточности, которые также являлись сильными предикторами смертности от декомпенсации ХСН [99]. Аналогичные результаты были получены в Шведском проспективном исследовании U. Alehagen и соавторов [100], длившемся около 13 лет и включившем 470 пациентов с ХСН: сочетание повышенных уровней копептина и NT-proBNP плазмы коррелировало с более высоким риском смертности у этих пациентов [100].

В мета-анализе 17 исследований и 5989 пациентов P. Zhang и соавторы [101] показали, что существует положительная корреляция между повышением уровня копептина в сыворотке крови и риском смертности у пациентов с ХСН. Результаты мета-анализа Yan с соавторами [102] не только показали, что повышенные концентрации копептина в плазме крови связаны с повышенным риском ХСН и смертности от всех причин, но и доказали, что увеличение риска смертности от всех причин увеличивается на 3% на каждый 1 пмоль/л прироста уровня копептина. Кроме того, Iwashita и соавторы обнаружили, что у 39 пациентов с ХСН, которые были госпитализированы с одинаковой степенью тяжести ХСН, исходные уровни копептина были очень разными – исходя из этого пациенты были разделены на 3 группы с высоким, средним и низким уровнями копептина. По результатам этого исследования выяснилось, что снижение копептина было зарегистрировано только в группе с исходно высоким уровнем копептина после лечения, в то время как в группе с низким уровнем копептин повысился, а в группе среднего уровня изменений не наблюдалось. Средний уровень копептина в плазме крови, указанный в вышеупомянутых исследованиях, был выше, чем у пациентов с ОИМ и составлял приблизительно 22 пмоль/л у пациентов с ХСН [103].

При заболеваниях сердца у пациентов с ХСН и плохим долгосрочным прогнозом уровень копептина был выше по сравнению с пациентами с благоприятным исходом [104, 105].

Комбинация копептина с мозговым натрийуретическим пептидом (BNP),

стандартным биомаркером для диагностики ХСН, смогла еще больше улучшить предсказание исхода [106].

Недавний обзор и мета-анализ показали, что повышенные уровни копептина ассоциируется со смертностью от всех причин у пациентов с ХСН, сравнимой с уровнем BNP [107].

У пациентов с ОИМ [108] уровень копептина был выше чем у пациентов, которые умерли или были повторно госпитализированы с ХСН. В многофакторном анализе, копептин был независимым предиктором смерти или ХСН [109].

В ряде работ показано, что при сочетании определения NT-proBNP, копептина и высокочувствительного тропонина было обнаружено, что все они были значимыми предикторами исхода. Кроме того, сочетание тропонина и копептина предсказывало с высокой точностью ухудшение клинического состояния пациента (смерть или повторную госпитализацию) независимо от уровня NT-proBNP.

Также авторы пришли к выводу о том, что комбинация биомаркеров может быть хорошей тактикой при лечении пациентов с терминальной ХСН, так как позволяет отобрать пациентов для наиболее дорогостоящего и инвазивного лечения (трансплантация сердца, имплантация вспомогательного устройства левого желудочка) [110,111]. Было также установлено, что копептин позволяет выявлять амбулаторных пациентов с ХСН, которые подвержены большему риску. В исследовании 340 амбулаторных пациентов с ХСН было установлено, что уровень копептина влиял на госпитализацию или смерть независимо от NT-proBNP. В этом исследовании копептин также предсказывал смертность независимо от клинических переменных, таких как плазменный натрий и дозы петлевых диуретиков, в независимости от NT-proBNP [112].

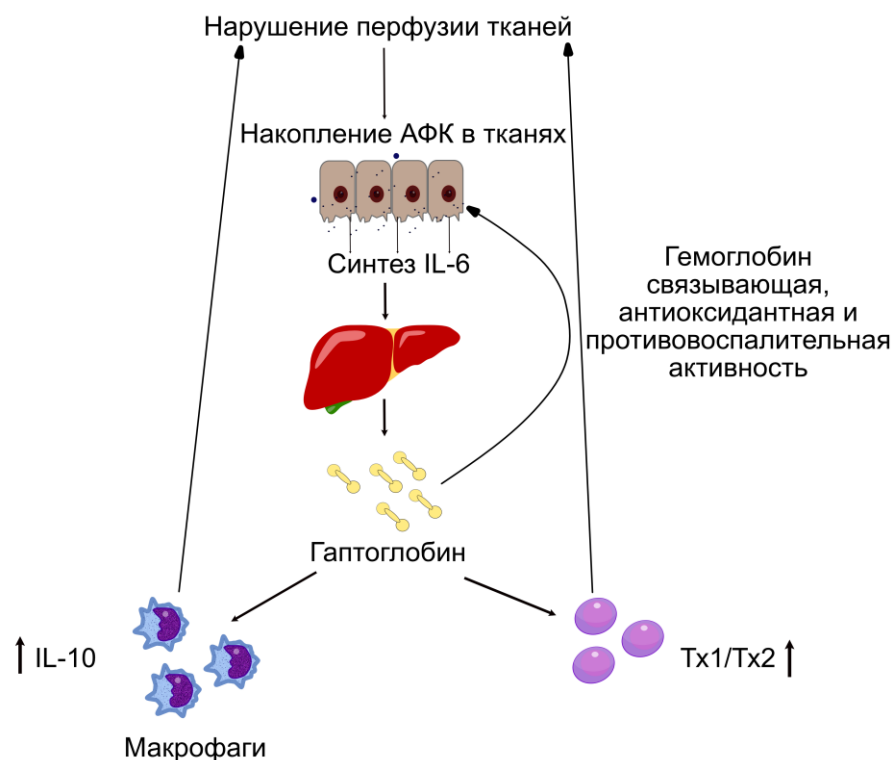
Уровень копептина также может быть показателем толерантности к физической нагрузке у амбулаторных пациентов с ХСН. В исследовании 81 пациента с прогрессирующей систолической сердечной недостаточностью, которые прошли нагрузочные тесты, было обнаружено, что копептин обратно коррелирует с резервом частоты сердечных сокращений – мерой хронотропной

реакции. Теоретически, ингибирование активности вазопрессина при сердечной недостаточности может быть связано с увеличением хронотропного ответа и, следовательно, с увеличением толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСН [113]. Результаты, полученные авторами описанных исследований, позволяют сделать вывод, что копептин может использоваться для постановки диагноза ХСН и прогнозирования исхода у больных ХСН. Однако, несмотря на большое количество исследований, предметом дискуссии остается актуальность измерения концентрации копептина у пациентов с ХСНсФВ, целесообразность сочетания определения копептина с такими прогностическими детерминантами как ФВ ЛЖ, класс NYHA, ХБП.

### **1.3.3 Гаптоглобин и ХСН**

Исследования последних лет показали, что изменение уровня гаптоглобина, наблюдаемое при различных заболеваниях ССС, может являться вероятным подтверждением гипотезы о значимой роли воспаления в патогенезе ССЗ.

В ответ на уменьшение перфузии вследствие прогрессирования ХСН в клетках накапливаются активные формы кислорода, что провоцирует развитие оксидативного стресса в клетках и выделения ими алармина ИЛ-6, который индуцирует синтез гаптоглобина, реализующего свою антиоксидантную и противовоспалительную активность не только самостоятельно, но и через активацию Т-хелперов 1 и 2 типов и макрофагов. Таким образом формируется отдельный альтернативный непенистый противовоспалительный фенотип макрофагов [161], Рисунок 4.



**Рисунок 4 - Модель роли гаптоглобина в регуляции МКЦ у пациентов с ХСН. АФК - активные формы кислорода, Tх 1/Tх 2: Т-хелперы 1 и 2 типа IL – 6 - интерлейкин-6, IL – 10 – интерлейкин-10**

Известно, что ожирение индуцирует низкий уровень хронического воспаления [162]. При ожирении белая жировая ткань массивно инфильтрируется моноцитами/макрофагами и претерпевает важные изменения в экспрессии генов [163]. Известно, что гаптоглобин сверхэкспрессируется белой жировой тканью, также доказано, что его уровень в плазме положительно связан со степенью ожирения [164]. Кроме того, высокий уровень гаптоглобина в плазме является самостоятельным маркером гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, независимым от индекса массы тела и распределения жира в организме [165]. Это позволяет расценивать гаптоглобин как молекулу, отражающую связь между ожирением и воспалением [166]. Более того, по результатам недавнего исследования Guo L. и соавторов, изучавших альтернативные нелипидные механизмы атерогенеза на образцах тканей человека, культивируемых клетках и мышинной модели прогрессирующего атеросклероза, гаптоглобин назван ключевым регулятором хронического воспалительного статуса, связанного с

ожирением [161]. Эту теорию подтверждают многочисленные эпидемиологические исследования, продемонстрировавшие связь между повышением в плазме крови уровней провоспалительных маркеров и частотой возникновения ССЗ [167, 168, 169].

Однако изменение уровней гаптоглобина у больных с ХСН в настоящее время является предметом дискуссии. Так, широкомасштабное популяционное исследование на 342 тысячах человек, проведенное Holm с соавторами, показало, что повышенный уровень гаптоглобина в плазме крови является предиктором развития ССЗ в здоровой популяции. При этом была обнаружена связь гаптоглобина с уровнем триглицеридов (ТГ), а при коррекции результатов на уровень ТГ в плазме крови прогностическая сила гаптоглобина возрастала. Также в этой работе было показано, что у мужчин с высокими значениями гаптоглобина риск развития ХСН возрастал на 70-90% [170]. В исследовании, проведенном N. Brunetti и соавторами, проводилась оценка влияния концентрации нескольких острофазных провоспалительных белков (включая гаптоглобин) на систолическую функцию ЛЖ во время ранней фазы ОИМ с подъемом сегмента ST, в результате чего было установлено, что повышенные уровни острофазных белков имеют отрицательную корреляционную связь с ФВ ЛЖ среди пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST. В заключении авторы подчеркивают наличие взаимосвязей высоких уровней провоспалительных белков с систолической дисфункцией ЛЖ и более высокой частотой развития декомпенсации сердечной недостаточности [171].

Однако последующие исследования той же группы авторов не показали достоверной связи между повышенным уровнем острофазных провоспалительных белков (в том числе и гаптоглобина) и прогрессированием атеросклероза, а также повышением риска дестабилизации атеросклеротических бляшек [172], ожидаемого в соответствии с представлениями об антиоксидантных защитных эффектах гаптоглобина.

С другой стороны, крупное шведское популяционное исследование, проведенное в рамках «профилактического проекта Мальме», показало, что

увеличение концентрации 5 острофазных провоспалительных белков ассоциировано с повышенным риском ИМ, ОНМК, ХСН и других заболеваний ССС [173].

В тоже время опубликованные результаты исследования свидетельствуют о том, что низкий уровень гаптоглобина, определяемый у пациентов в момент острой фазы ИМ, являлся предиктором развития ХСН, таким образом, показав прогностическую значимость низкого уровня гаптоглобина [173]. Их выводы наводят на мысль, что низкие уровни гаптоглобина могут приводить к резкому развитию повреждения тканей сердечной мышцы при ОИМ и, как следствие, ухудшению исходов заболевания. Подтверждением данной гипотезы можно рассматривать исследование F. Arslan и соавторов, показавшее, что дефицит гаптоглобина приводит к нарушению восстановления тканей и сердечной деятельности в целом после перенесенного ОИМ [174]. Эти данные также подтверждает небольшое исследование, проведенное на 41 пациенте, госпитализированном с явлениями острой декомпенсированной ХСН, у которых была определена концентрация гаптоглобина и NT-proBNP в плазме крови. В результате пациенты со значениями гаптоглобина  $<177,1$  нг/мл или NT-proBNP  $\geq 34246$  пг/мл имели меньшую выживаемость и более пессимистический прогноз [175].

Такой протективный эффект гаптоглобина авторы исследований прежде всего связывают с его способностью формировать комплекс с высокотоксичным свободным гемоглобином, инактивируя его и способствуя его последующему удалению его макрофагами. В результате чего окислительный потенциал токсичного гемоглобина не может реализоваться в полной мере [176].

Таким образом, можно сделать вывод, что к настоящему времени еще не сформировано представление направленности изменений концентрации гаптоглобина у больных ССЗ. По-видимому, при хронических формах ИБС и ХСН имеется компенсаторное увеличение его плазменной концентрации, обусловленное хроническим «метаболическим» воспалением, в то время как острые состояния приводят к снижению его концентрации вследствие повышенного потребления.

Вызывают интерес результаты недавнего исследования на животных, у которых явления искусственно спровоцированной декомпенсации сердечно-сосудистой деятельности удалось значительно ослабить при помощи введения гаптоглобина [177].

Подобно гемоглобину при остром повреждении миокарда при ОИМ или декомпенсации ХСН, в кровь попадает свободный миоглобин. Также, как и гемоглобин, миоглобин высокотоксичен, при его нахождении в свободном состоянии в плазме крови крупные молекулы миоглобина могут закупоривать канальцы почек и приводить к их некрозу. Конкурируя с гемоглобином эритроцитов за связывание с кислородом в легких и не выполняя функцию передачи кислорода тканям, свободный миоглобин ухудшает кислородное снабжение тканей и приводит к развитию тканевой гипоксии [178]. Таким образом, исходно низкие концентрации гаптоглобина не могут обеспечить потребности в нем, что приводит в итоге к ухудшению течения заболевания. За последние годы все яснее становится то, что гаптоглобин может быть отнесен к прогностическим маркерам как развития ССЗ, так и возможности определения риска возникновения связанных с ним осложнений и прогноза пациента.

Не вызывает сомнений необходимость дальнейших исследований влияния гаптоглобина на сердечно-сосудистый и почечный континуум.

#### **1.4 Регионарное кровообращение у пациентов с ХСН**

ХСН по определению Европейского общества кардиологов (2016) представляет собой клинический синдром, характеризующийся типичными симптомами, которые могут сопровождаться признаками, вызванными структурной и/или функциональной аномалией сердца, приводящей к снижению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или при нагрузке [179]. ХСН развивается в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению в условиях дисбаланса нейрогормональных систем и сопровождается неадекватной перфузией органов и тканей [179], что предполагает развитие нарушений кровоснабжения в различных типах сосудов, образующих

сосудистое русло. Синдром низкого сердечного выброса, рефлекторная системная вазоконстрикция и обусловленное ими увеличение постнагрузки приводят к снижению кровоснабжения органов и тканей, а нарушение венозного возврата и увеличение преднагрузки сопровождаются снижением капиллярного кровотока, повышением гидростатического капиллярного давления и трансудацией плазмы в межклеточное пространство, что приводит к развитию отечного синдрома [180, 181] и формированию как неорганических, носящих функциональный характер нарушений в микроциркуляторном русле, так и органических изменений в структуре стенок микрососудов, проявляющиеся в патологической проницаемости капилляров [182]. Такие нарушения определяют необходимость оценки состояния транскапиллярного обмена [183]. Нормальный уровень транскапиллярного обмена определяется взаимодействием нескольких взаимосвязанных факторов. В первую очередь, это состояние сосудов микроциркуляторного русла: капилляров, прекапилляров, артериол и венул. Другим важнейшим фактором, определяющим транскапиллярный обмен, является гипоксия, циркуляторная и/или гемическая, которая является фактором, стимулирующим миграцию и пролиферацию фибробластов, что приводит к прогрессированию дистрофических, некротических и фибротических процессов в органах и тканях [184, 185]. Третьим компонентом, активно участвующим в регуляции транскапиллярного обмена, является активация различных биологически активных веществ в организме (гормонов, ферментов, буферных систем и пр.), призванных поддержать постоянство внутренней среды организма и напрямую действующих через эндотелий и обеспечивающих трофическую функцию капилляров [186].

При патологии миокарда любой этиологии, сопровождающейся систолической или диастолической дисфункцией, включается ряд компенсаторных механизмов, направленных на сохранение перфузионного давления [181]. 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» [187]. 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 [188, 189].

В настоящее время является установленным фактом, что микроциркуляторное русло, если и не занимает центральное место в патогенезе ХСН, то его роль в ремоделировании всей сердечно-сосудистой системы нельзя недооценить, так как именно через него реализуется главная функция системы кровообращения – доставка кислорода к органам и тканям организма [190]. Прогрессирование ХСН сопряжено с ремоделированием микроциркуляторного русла, ведущего к нарушению транскапиллярного обмена [191, 192].

Классические гистологические исследования капиллярного русла у больных с разными стадиями ХСН, проведенные отечественными и зарубежными патоморфологами Малой Л.Т. и соавторами и Wiedeman M.P. еще в 1970-80 гг, показали разнонаправленный характер изменений, описываемый как «пестрая картина» кровенаполнения капиллярных сетей: наличие паретически расширенных артериол и прекапиллярных сфинктеров на фоне большого количества резко спазмированных артериол, возрастание количества шунтирующих капилляров и артериоловеноулярных анастомозов [193, 194]. Причем, вначале ремоделирование носит приспособительный характер, что проявляется увеличением извитости капилляров, а, соответственно, и перфузионной площади, что довольно длительно позволяет поддерживать адекватный транскапиллярный обмен. Характерными гистологическими чертами посткапилляров и венул при ХСН становятся извитость, удлинение, полнокровие, что создает условия для формирования достаточного сопротивления кровотоку для удовлетворительного транскапиллярного обмена. Хотя компенсаторные резервы обширны, прогрессирование ХСН приводит к снижению потока крови по микроциркуляторному руслу [193, 195], что ведет к таким гемореологическим изменениям в МКЦ как: агрегация тромбоцитов и повышение вязкости крови, а, следовательно, к нарастанию тканевой гипоксии [196, 197].

## 1.5 Методология исследования регионарного кровообращения

Патофизиологическое значение нарушений микроциркуляции представляет большой интерес для исследователя, так как изменения в микроциркуляторном русле неразрывно связано с прогрессированием таких заболеваний как диабетическая нефропатия [198], атеросклероз [199], АГ [200], ХСН [201] и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. В связи со столь значительным влиянием регионарной гемодинамики на жизнь и здоровье человека возникла необходимость визуализации этой патологии.

Существует несколько способов визуализации изменений в микроциркуляторном русле. В своей основе они подразделяются на инвазивные, использующие образец ткани, полученный при помощи биопсии [202]. Недостатком таких методик является дороговизна, необходимость консультации патоморфолога, возможные гнойно-инфекционные осложнения в месте вмешательства. В связи с этим, внимание исследователей было смещено в сторону неинвазивных методов диагностики. К этим методам относятся: интравитальная микроскопия, диффузно-волновая спектроскопия, спекл-визуализация, плетизмография, ЛДФ.

### *Интравитальная микроскопия*

Это один из самых первых методов диагностики микроциркуляторных нарушений, который получил широкое распространение в ревматологии [203]. Данный метод выполняется при помощи оптических систем с увеличением от 50х до 500х, что позволяет оценить морфологию отдельных капиллярных петель. Ограничением этого метода является невозможность визуализировать другие звенья микроциркуляторного русла, кроме капиллярных петель [204]. Очевидным недостатком данной методики является также невозможность оценки функциональной способности визуализированного участка микрососудистого русла.

### *Спекл-визуализация*

При освещении неподвижной кожи лазером наблюдается случайная интерференционная зернистая картина, обозначаемая как «спекл», которая не зависит от структуры поверхности кожи. Контраст спекла рассчитывается как отношение стандартного отклонения к средней интенсивности. Когда лазерный свет рассеивается движущимися эритроцитами, картина спеклов изменяется. Лазерная спекл-контрастная визуализация ((laser speckle contrast imaging) (LSCI)) основана на двумерной количественной оценке вариаций описанного спекл-контраста [205]. Из-за движения эритроцитов интенсивность каждого отдельного спекла будет колебаться в зависимости от их скорости, и интегрированный по времени спекл-контраст будет уменьшаться, что обеспечивает хорошее временное и пространственное разрешение. Поскольку в LSCI используется расширенный луч для получения полнопольных изображений, она позволяет измерять быстрые изменения кожного кровотока на обширных участках кожи с очень хорошей воспроизводимостью в течение дня [206, 207, 208]. LSCI измеряет кожный кровоток на глубине около 300 мкм [348]. Поэтому, в зависимости от толщины кожи в исследуемой области, LSCI в основном регистрирует кровоток в поверхностном папиллярном сплетении кожи, в то время как лазерные доплеровские методы регистрируют более глубокий дермальный кровоток, включая атриовенулярные анастомозы и восходящие артериолы. Ограничением этого метода является его очень высокая чувствительность к артефактам движения, что представляет собой реальную проблему при изучении субъектов, не способных обеспечить обследуемой зоне состояние полного покоя (например, при эссенциальном треморе или болезни Паркинсона) [209, 210]. Недавняя разработка комплектов для подключения мобильных телефонов к простым лазерным модулям позволяет быстро анализировать данные спекл-контраста и открывает будущее для дешевых и удобных в использовании устройств LSCI [211]. Методы лазерной доплерографии и LSCI достаточно чувствительны для количественной оценки небольших изменений в перфузии кожи. У людей они используются либо для

количественной оценки базального кожного кровотока, либо для оценки микрососудистой реактивности кожи на физические стимулы, такие как окклюзия артерии, локальное давление, тепловые вызовы или фармакологические стимулы.

### *Плетизмография*

Основой данной методики является измерение объёма конечности при оттоке и притоке крови к ней. В зависимости от метода измерения объёма конечности выделяют импедансную, оптическую, тензометрическую и механическую плетизмографии [212]. При этом объём конечности складывается из двух величин - объёма крови в ней и объёма ткани. Объём крови - это переменная величина, а объём ткани - константа. Регистрируя изменения количества крови, плетизмограф рассчитывает такие показатели как объёмная скорость кровотока, пиковый кровоток, коэффициент капиллярной фильтрации [213, 214]. По изменению данных показателей можно сделать выводы о биомеханических и функциональных свойствах артерий, вен, артериовенозных анастомозов [215].

### *ЛДФ*

Принцип методики ЛДФ основан на использовании эффекта Допплера. Когда когерентный свет рассеивается сложной средой, находящейся в движении, происходит сдвиг частоты. При применении к живой ткани, падающий свет рассеивается движущимися эритроцитами и претерпевает доплеровский сдвиг. Эти сдвиги частоты, происходящие в данном объеме кожи, могут быть соотнесены со скоростью движущихся эритроцитов. Согласно общепринятому консенсусу, лазерный доплеровский сигнал дает значение перфузии, выраженное в перфузионных единицах, которое получается из произведения концентрации эритроцитов в ткани клеток на их среднюю скорость [216]. Одноточечная ЛДФ, в большинстве коммерчески доступных устройств, состоит из одного передающего и одного принимающего оптических волокон, разделенных 250 мкм. Это расстояние может быть увеличено для увеличения глубины измерения за счет более высокого отношения сигнал/шум. ЛДФ является точным методом количественной

оценки быстрых изменений кровотока в коже. Однако региональная неоднородность кожной перфузии вносит свой вклад в относительно низкую воспроизводимость метода [217]. Даже при контроле за расположением зонда исследования, использующие одноточечную ЛДФ, показывают очень низкую воспроизводимость [218]. Использование зондов, состоящих из нескольких собирающих волокон, улучшает воспроизводимость за счет усреднения сигнала от различных рассеивающих объемов, что уменьшает пространственную изменчивость ценой снижения пространственного разрешения и увеличения объема ткани [219, 220]. Важно отметить, что различная концентрация меланина в коже не оказывает существенного влияния на сигнал лазерного доплера, что делает его подходящим инструментом для использования на пигментированной коже [221]. Концепция лазерной доплерографии может быть использована для построения карты перфузии.

При лазерной доплеровской перфузионной визуализации (ЛДПВ) отраженный лазерный луч от эритроцитов сканируется над кожей, при этом детектор обычно располагается на расстоянии 20-30 сантиметров над поверхностью. ЛДПВ уменьшает пространственную вариабельность по сравнению с ЛДФ за счет скорости, поскольку процедура сканирования длится несколько минут в зависимости от регистрируемой поверхности и плотности точек. Глубина измерения ЛДФ и ЛДПВ увеличивается в зависимости от длины волны падающего лазерного излучения и обычно считается, что она составляет менее 1 мм [222]. Таким образом, в результате регистрации сигнала строится ЛДФ-грамма, которая представляет собой отражение сложного, хаотического процесса перфузии [223].

В норме приток крови к органам и тканям и их перфузия регулируется изменением тонуса артериол. При этом поток крови через артерии остаётся практически неизменным, а перфузия тканей может варьировать в довольно широких пределах путём изменения тонуса более мелких сосудов. Регуляция перфузии осуществляется посредством взаимодействия систем нейрогенных, гуморальных, механических взаимодействий, что, в свою очередь, до определённой степени компенсирует нарушение перфузии миокарда,

обусловленное прогрессирующим атеросклерозом и гиалинозом коронарных артерий [181]. Нарушению МКЦ предшествует активация системы провоспалительных цитокинов (главным образом TNF $\alpha$  и IL-6)[224, 225], что переводит организм в так называемое «провоспалительное состояние», сопровождающееся эндотелиальной дисфункцией, гиперактивацией нейрогормональной системы организма[226] и повышением в крови концентрации таких биологически активных молекул как гаптоглобин [398], вазопрессин [399], ST-2 [400], TGF- $\beta$  [401].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Дизайн исследования

В одномоментное исследование было включено 80 человек. Дизайн исследования представлен на Рисунке 5.

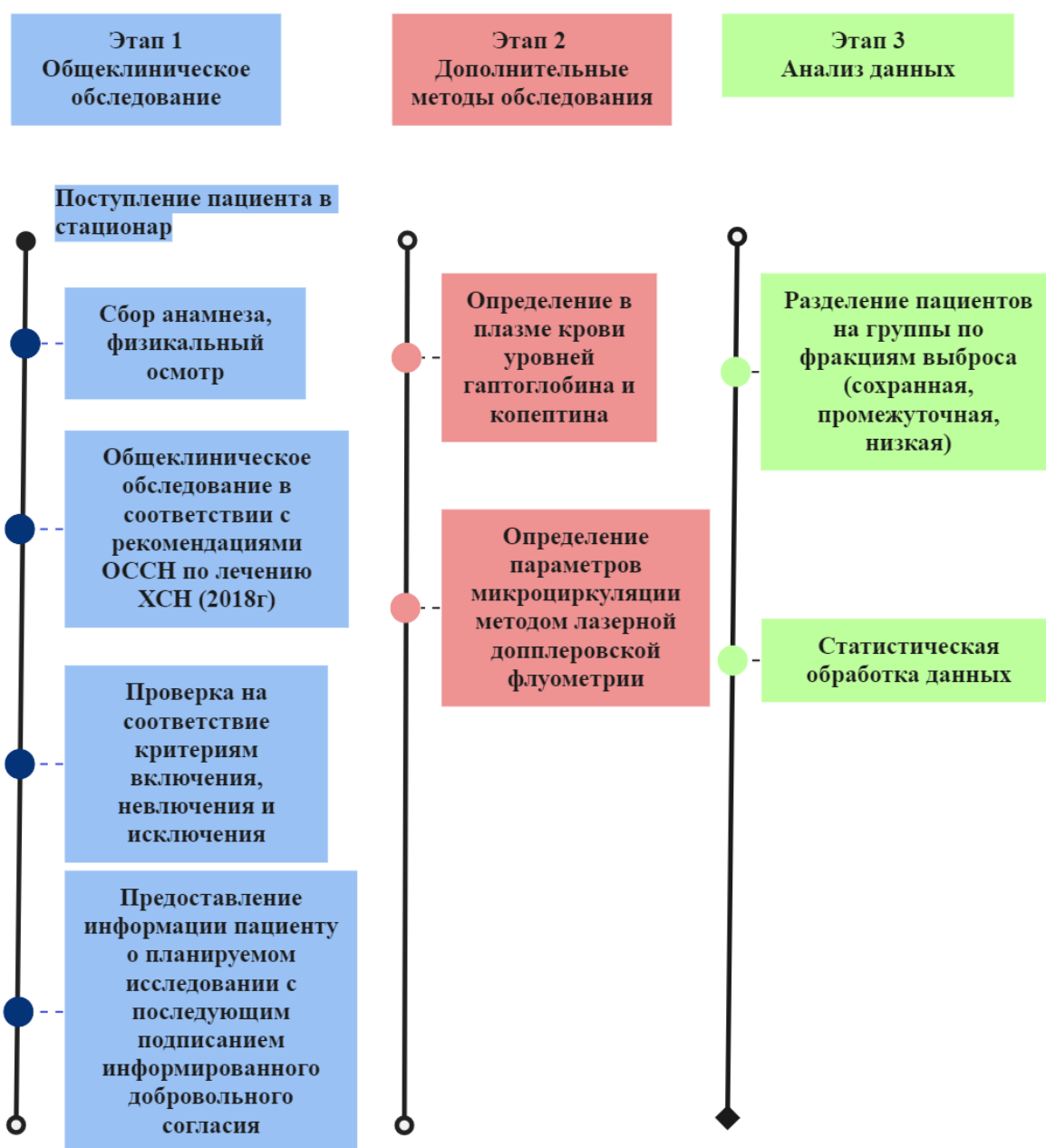


Рисунок 5 - Дизайн исследования

Для определения соответствия критериям включения и невключения пациентам проводилось комплексное общеклиническое обследование, в которое входили:

- общий анализ крови
- биохимический анализ крови
- коагулограмма
- общий анализ мочи
- ЭХО-КГ
- электрокардиограмма(ЭКГ)
- холтеровское мониторирование ЭКГ (при наличии значимых нарушений ритма)
- рентгенография органов грудной клетки
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек
- расчёт скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании
2. Возраст более 18 лет
3. Уровень NT-proBNP более 125 пг/мл
4. Наличие в анамнезе диагноза хронической ХСН ишемического генеза и/или вследствие АГ не менее 6 месяцев

Критерии невключения:

1. Различные заболевания аутоиммунного генеза, системные заболевания соединительной ткани
2. Тяжёлая почечная недостаточность, требующая проведение гемодиализа
3. Острый коронарный синдром и нестабильная стенокардия в течение полугода
4. Злокачественные новообразования, лимфо- и миелопролиферативные заболевания



## 5. Психические заболевания

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ пациента от дальнейшего проведения исследования
2. Выявление в ходе исследования состояний, относящихся к критериям невключения
3. Беременность

### **2.2 Общеклиническая характеристика пациентов, включённых в исследование**

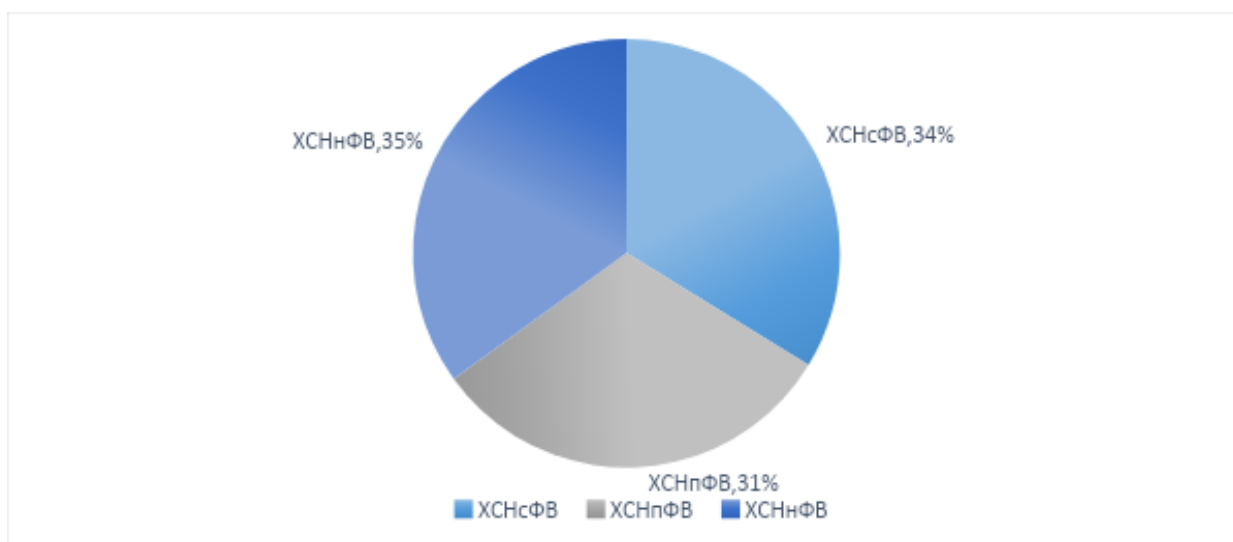
Научно-квалификационное исследование было проведено на базе кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (заведующий кафедрой Подзолков В.И.) в терапевтическом и кардиологическом отделении УКБ №4.

Пациенты, имеющие в анамнезе ХСН на фоне ишемической болезни сердца и/или гипертонической болезни, были поделены на 3 группы по уровню фракции выброса левого желудочка, подтверждённого при проведении ЭХО-КГ.

Группа 1 - 27 пациентов с ХСНсФВ (>50 %)

Группа 2 - 25 пациентов с ХСНпФВ (40-50%)

Группа 3 - 28 пациентов с ХСНнФВ (<40 %). Процентное распределение между группами показано на Рисунке 6.



**Рисунок 6 - Диаграмма распределения пациентов по группам**

До момента начала исследования все пациенты подписали форму добровольного письменного информированного согласия во исполнении п.4.6.1. приказа №136 (ОСТ 91500.12.0001-2002). Исследование было одобрено локальным этическим Комитетом при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) (протокол №31-20 от 11.11.2020). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами, установленными Хельсинской Декларацией (в пересмотре от 2008 года) и стандартами этических норм надлежащей клинической практики.

Включённые в исследования пациенты были сопоставимы по полу и возрасту.

Установленный в анамнезе диагноз ХСН был подтверждён на основании уровня NT-proBNP в плазме крови, данных ЭКГ, Эхо-КГ.

Всем пациентам, включённым в исследование, был проведён тщательный физикальный осмотр, сбор жалоб, анамнеза. Особое внимание уделялось сопутствующим патологиям, принимаемым лекарственным средствам, семейному анамнезу, профессиональным вредностям, наличию привычной интоксикации.

Лабораторные методы обследования были проведены в соответствии с рекомендациями ОССН-РКО-РМОТ по диагностике ХСН, которые включали в себя: общий клинический анализ крови (определялись гемоглобин, эритроциты,

тромбоциты, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), MCV, MCH, MCHC) гематологическим анализатором Siemens ADVIA 2120i (США), коагулограмму, общий анализ мочи автоматическим анализатором Aution Max AX-4030 (Япония), биохимический анализ крови (оценивались следующие показатели: общий белок, альбумин, креатинин, глюкоза, общий билирубин, непрямой билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), амилаза, NA, K, Cl, азот мочевины, липидный профиль) аппаратом BECKMAN Synchron CX9 Pro (США). Лабораторные исследования были проведены на базе межклинической лаборатории Сеченовского Университета.

В соответствии с клиническими рекомендациями ОССН-РКО-РНМОТ по диагностике, профилактике и лечению ХСН от 2018 года был определен фенотип ХСН по ФВ ЛЖ. ФК сердечной недостаточности определён в соответствии со шкалой оценки клинического состояния (ШОКС в модификации Мареева М.Ю. от 2000г.). Согласно проведённому исследованию, медиана возраста в первой группе была 76[65; 83] лет, во второй группе 74[61; 80] лет, в 3 72[67; 82]. Достоверного различия по возрасту выявлено не было. В группе ХСНсФВ преобладали женщины, а в группе с ХСНнФВ - мужчины. Ишемический генез ХСН устанавливался на основании анамнестических данных о наличии приступов стенокардии, ранее перенесенных ОИМ и/или процедурах реваскуляризации миокарда, подтвержденных выписками из соответствующих медицинских учреждений, а вовремя настоящей госпитализации был документально подтвержден «ишемическими» изменениями на ЭКГ, типичными для очагового кардиосклероза после перенесённого ОИМ, данными ЭХО-КГ.

Выявленная у пациентов анемия была лёгкой степени тяжести и носила норморегенераторный характер, обусловленный железodefицитом (92% случаев), в остальных случаях анемия являлась следствием хронического заболевания. Гемолитический генез анемии был исключён на основании отсутствия непрямо́й гипербилирубинемии, значимого увеличения АЛТ, АСТ, ЛДГ в сыворотке крови. У всех пациентов была рассчитана осмолярность плазмы для исключения ее

влияния на выработку биологически активных молекул, изучаемых в нашем исследовании, особенно копептина.

Клиническая характеристика групп пациентов представлена в Таблице 1.

**Таблица 1 - Клиническая характеристика обследованных групп**

Параметр	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 27	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=25	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 28	p
Возраст, лет	76[65; 83]	74[61; 80]	72[67; 82]	P <sub>1,2,3</sub> =0.70
Пол, м%/ж%	34%/66%	41%/59%	64%/36%†	P <sub>1,2,3</sub> =0.192
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29.2[25.6; 34.6]	36[26.5; 47.2]	26[22.4; 36]††	P <sub>1,2,3</sub> =0.163
Глюкоза, ммоль/л	5.7[4.95; 6.5]	6.6[5.7; 7.5]	6.25[5.2; 7.7]	P <sub>1,2,3</sub> =0.093
СД, n(%)	2(7.4%)	5(20%)	4(14.2%)	P <sub>1,2,3</sub> =0.271
Анемия, n(%)	3(11.1%)	6(24%)	5(17.8%)	P <sub>1,2,3</sub> =0.342
Пневмония, n(%)	1(3.7%)	10(40%)†	8(28%)†	P <sub>1,2,3</sub> =0.002
Асцит, n(%)	1(3.7%)	4(16%)	3(10.7%)	P <sub>1,2,3</sub> =0.259
Анасарка, n(%)	1(3.7%)	1(4%)	3(10.7%)	P <sub>1,2,3</sub> =0.772
АЛТ, ед/л	20[16.5; 28.5]	26[10.8; 33]	20.5[14.5; 28.5]	P <sub>1,2,3</sub> =0.259
АСТ, ед/л	26[21.5; 28]	26[17; 35]	24[19.5; 29.5]	P <sub>1,2,3</sub> =0.558
Общий билирубин,	15.2[11.8; 18.3]	14.1[9.75; 23.1]	16.25[10.15; 22.35]	P <sub>1,2,3</sub> =0.356
Калий	4.8[4.6; 4.8]	4.77[4.6; 5.03]	4.9[4.6; 5.1]	P <sub>1,2,3</sub> =0.556
Натрий	145.5[143; 148]	144.5[141.5; 147.5]	145[141; 147]	P <sub>1,2,3</sub> =0.772

Продолжение Таблицы 1

Лейкоциты, 10*9/л	6.8[5.32; 7.93]	7.1[6.59; 10.1]	7.5[5.67; 9.4]	P <sub>1,2,3</sub> =0.359	†† -
Протромбиновое время, сек	11.85[11.34; 12.8]	12.3[11.4; 14.4]	12.7[11.5; 14.6]	P <sub>1,2,3</sub> =0.442	
Осмоляльность, мосмоль/кг	311[307; 320]	315[310; 323]	312[307; 318]	P <sub>1,2,3</sub> =0.370	
Общий холестерин, ммоль/л	5.47[3.97; 6.12]	4.97[3.35; 6.19]	4.19[3.26; 5.76]	P <sub>1,2,3</sub> =0.206	
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	55.3[43; 61.5]	47.05[32.05; 57.08]	48.5[39;57]	P <sub>1,2,3</sub> =0.137	
Азот мочевины, ммоль/л	6.7[5.5; 8.2]	10.35[3.9; 14.8] †	8.4[6.1; 12.3]	P <sub>1,2,3</sub> =0,016	
Мочевая кислота	385[320;501]	537[377;561] †	413[391; 505]	P <sub>1,2,3</sub> =0.060	
СОЭ, мм/ч	21.5[15; 34]	34.5[18; 47] †	24[20; 34]	P <sub>1,2,3</sub> =0.21	
Общий белок, г/л	72.95[69.9; 74.1]	73[68; 77.65]	72.4[68.2; 77.2]	P <sub>1,2,3</sub> =0.96	

p<0,05 при сравнении с 2 группой

† - p<0,05 при сравнении с 1 группой

Все исследованные пациенты получали терапию в соответствии с рекомендациями ОССН по лечению ХСН от 2018 года (Таблица 2).

В рамках терапии ХСН были наиболее распространены препараты, влияющие на ренин-ангиотензин альдостероновую систему: все пациенты принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину-2, а также диуретики разных фармакологических

групп. Доля пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, составила 96,2% в 1 группе, 96% в 2 группе и 96,4 % в 3 группе. Антиагреганты преобладали в группе ХСНсФВ (59,25%). Прямые оральные антикоагулянты принимало большинство пациентов с ХСНпФВ (68%) и с ХСНнФВ (67,8%). Пациенты, принимавшие пролонгированные нитраты, в нашем исследовании отсутствовали.

В день исследования пациенты принимали плановую терапию после забора крови и оценки показателей микроциркуляции для уменьшения влияния медикаментозной терапии (особенно бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция и диуретиков) на изучаемые параметры.

**Таблица 2 - Группы препаратов в рамках терапии ХСН у пациентов обследованных групп**

Группа препаратов	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 27	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=25	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 28	p
Ингибиторы АПФ, n(%)	24(88.9%)	21(84%)	24(85.7%)	P <sub>1,2,3</sub> =0.637
Блокаторы рецепторов ангиотензина, n(%)	3(11.1%)	4(16%)	4(14.3%)	P <sub>1,2,3</sub> =0.851
Бета-адреноблокаторы, n(%)	26(96,2%)	24(96%)	27(96,4%)	P <sub>1,2,3</sub> =0.848
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n(%)	18(66.6%)	20(80%)	28(100%)†,††	P <sub>1,2,3</sub> =0.03
Петлевые диуретики, n(%)	22(81.4%)	24(96%)†	28(100%)†	P <sub>1,2,3</sub> =0.06
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, n(%)	5(15,6%)	1(4%)	-	P <sub>1,2,3</sub> =0.258
Сердечные гликозиды, n(%)	2(7.4%)	-	6(21.4%)	P <sub>1,2,3</sub> =0.024
Статины, n(%)	13(48.1%)	12(48%)	11(39.2%)	P <sub>1,2,3</sub> =0.932
Амиодарон, n(%)	-	1(4%)	1(3.5%)	P <sub>1,2,3</sub> =0.552
Короткодействующие нитраты «по требованию», n(%)	2(7.4%)	3(12%)	-	P <sub>1,2,3</sub> =0.176
Антиагреганты, n(%)	16(59.25%)	7(28%)†	8(29%)†	P <sub>1,2,3</sub> =0.212
Прямые оральные антикоагулянты, n(%)	11(40.75%)	17(68%)†	19(67,8%)†	P <sub>1,2,3</sub> =0.136

Продолжение Таблицы 2

Антагонисты кальция, n(%)	4(14.8%)	3(12%)	1(3.5%)	$P_{1,2,3}=0.953$
------------------------------	----------	--------	---------	-------------------

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

†† -  $p < 0,05$  при сравнении с 2 группой

### 2.2.1 Инструментальная диагностика

#### *ЭКГ в 12 отведениях*

Всем пациентам, включённым в исследование, была проведена регистрация ЭКГ при поступлении в стационар и при выписке из стационара аппаратом Shiller CARDIOVIT AT-10plus (Германия) врачами диагностического отделения УКБ 4. По результатам этого исследования оценивались наличие нарушений ритма сердца, изменений сегмента ST, зубца T. При выявлении значимых нарушений ритма пациентам дополнительно проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру аппаратом МЭКГ-НС-02С «Рекорд» (Россия).

#### *ЭХО-КГ*

Метод использовался для оценки структуры, размеров сердца, состояния сердечной мышцы, скорости и направления движения крови в сердце, подтверждения диагноза ХСН. Исследование выполнялось врачами функциональной диагностики УКБ №4 трансторакальным методом, рекомендованным Американским и Европейским обществом эхокардиографии с использованием М- и В- режимов аппарата TOSHIBA XARIO SSA-660A, Япония. ФВ ЛЖ определяли методом Simpson.

#### *Рентгенография органов грудной клетки*

Всем пациентам рентгенографическим методом проводилась диагностика осложнений ХСН на фоне застойных явлений в малом круге кровообращения. Оценивались застойные явления в паренхиме лёгких, наличие и выраженность плеврального выпота, наличие застойной пневмонии. Рассчитывался

кардиоторакальный индекс для диагностирования кардиомегалии. Так же этот метод инструментальной диагностики позволял исключить интерстициальную лёгочную патологию и объёмные образования в грудной клетке.

### **2.3 Определение NT-proBNP**

В качестве дополнительного биохимического маркера для подтверждения диагноза ХСН использовано определение в плазме крови концентрации NT-proBNP при помощи иммуноферментного анализа BI-20852W Biomedica (BNP – fragment) (Austria). Анализ проводился в лаборатории кафедры химической энзимологии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова». Диагноз ХСН считался подтвержденным при значениях NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл.

### **2.4 Определение гаптоглобина**

Гаптоглобин плазмы крови определялся методом твёрдофазного иммуноферментного анализа AssayMax Human Haptoglobin ELISA USA. Анализ проводился в лаборатории кафедры химической энзимологии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

### **2.5 Определение копептина**

Копептин плазмы крови определялся методом твёрдофазного иммуноферментного анализа RayBioNtec ELISA Kit Human Copeptin USA. Анализ проводился в лаборатории кафедры химической энзимологии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова». В связи с тем, что даже небольшое количество выпитой воды приводит к снижению выделения копептина, до забора крови пациенты воздерживались от приема жидкости и пищи.



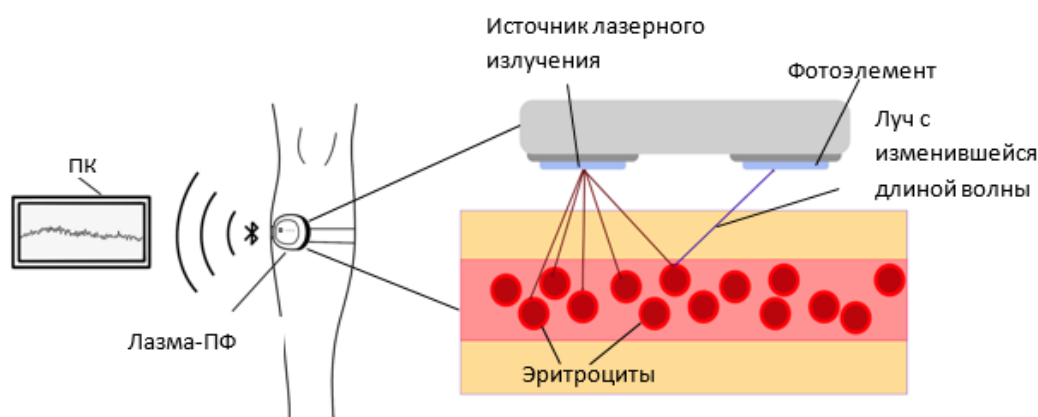
## 2.6 Мониторирование регионального кровообращения

Параметры МКЦ были измерены методом ЛДФ при использовании лазерного анализатора «Лазма-ПФ» (НПП «Лазма», Москва) в области верхней трети медиальной поверхности голени и в области дистальной фаланги третьего пальца правой руки.

Так как медиальная поверхность голени является нестандартным местом мониторинга МКЦ, дополнительно была набрана группа сравнения из 15 добровольцев в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст  $48 \pm 9$  лет) – 6 (40%) мужчин и 9 (60%) женщин, некурящих и не имеющих признаков сердечно-сосудистых, онкологических, респираторных, аутоиммунных заболеваний, анемии и почечной недостаточности, все сопутствующие патологии у них были компенсированы.

Исследование проводилось при температуре (21-24<sup>0</sup>С). В течение 15 мин до начала исследования пациент находился в спокойном состоянии в положении лежа на кушетке. Перед исследованием пациент не принимал пищу или напитки, не курил. Во избежание влияния лекарственных факторов исследование проводилось перед утренним приёмом лекарственных средств. Тестируемая область была освобождена от одежды. Мощность непрерывного лазерного излучения на выходе анализатора не более 1 мВт на длине волны 850 нм. Анализатор обеспечивает определение показателей микрокровотока в относительных единицах, при скорости кровотока 0,8-4,5 мм/с с пределами допустимого отклонения  $\pm 20\%$ . Длительность исследования составляла 15 минут.

Принципиальная схема регистрации ЛДФ сигнала представлена на Рисунке 7.



**Рисунок 7 - Схема регистрации ЛДФ сигнала**

### **2.7 Амплитудно-частотные характеристики ЛДФ сигнала**

Показатель микроциркуляции (ПМ), нутритивный компонент ПМ ( $M_{\text{нутр.}}$ ), шунтовой компонент ПМ ( $M_{\text{шунт.}}$ ), коэффициент вариации ( $K_v$ ) и среднее колебание ПМ ( $\sigma$ ) определяли при помощи программного обеспечения LDF 3.1 LAZMA MC (НПП «Лазма», Москва). ПМ определялся по формуле:  $\text{ПМ} = kV_{\text{ав}}N_{\text{ст}}$ , где  $k$  – калибровочный коэффициент;  $V_{\text{ав}}$  – средняя скорость перемещения форменных элементов крови (мм/с);  $N_{\text{ст}}$  – концентрация форменных элементов крови (количество форменных элементов/мм<sup>3</sup>).

ПМ измеряется в перфузионных единицах (П.Е.). П.Е. – это интегральный показатель, пропорциональный произведению скорости эритроцитов на их концентрацию в зондируемом участке.

$M_{\text{нутр.}}$  - это показатель, отражающий эффективную перфузию в микроциркуляторном русле.

$M_{\text{шунт.}}$  - показатель, отражающий сброс крови по артеовенулярным шунтам.

В сумме  $M_{\text{нутр.}}$  и  $M_{\text{шунт.}}$  составляют ПМ.

$\sigma$  - показатель, отражающий среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови.

$K_v$  - характеризует функциональную активность регуляторных механизмов

микроциркуляции. Увеличение этого показателя вместе с  $\sigma$  говорит о преобладании в регуляции активных компонентов перфузии.

Все сегменты ЛДФ-граммы были проанализированы на наличие артефактов. Перед расчётом для вычисления корректных значений МКЦ были удалены первые и последние отчёты, применён фильтр по данным гироскопа, фильтр по дыхательной пробе, данные выровнены перед расчётом спектральных параметров. Для обхода ограничений Фурье-преобразования (рассчитан для анализа стационарных систем) был выбран метод вейвлет-преобразования, который может выявлять характерные временные и частотные показатели МКЦ. В результате вейвлет-преобразования получается поверхность в трёхмерном пространстве частота-время-коэффициент.

Метод ЛДФ при помощи вейвлет-анализа позволяет оценивать регуляторные механизмы, поддерживающие адекватную перфузию тканей. Выделяют активные - местные факторы регуляции и пассивные - системные факторы регуляции. К активным факторам относят: А<sub>н</sub> - показатель, позволяющий оценить симпатическую адренергическую иннервацию, А<sub>э</sub> - который обусловлен функционированием эндотелия, А<sub>м</sub> - отражающий мышечный тонус прекапилляров. Пассивные факторы обусловлены притоком крови с пульсовой волной - А<sub>с</sub> и присасывающим действием диафрагмы, так называемым дыхательным насосом - А<sub>д</sub>.

По итогу вейвлет-анализа были выделены частотные диапазоны, ранжированные в соответствии с частотным интервалом регистрации (0.0095- 1.6 Гц), соответствующие эндотелиальной (А<sub>э</sub>) (0,005-0,02 Гц), симпатической (А<sub>н</sub>) (0,16-0,18 Гц), миогенной (А<sub>м</sub>)(0,07-0,145 Гц), дыхательной (А<sub>д</sub>) (0,02-0,4 Гц) и сердечной (А<sub>с</sub>) (0,8-1,6 Гц) активности.

Характеристика определяемых параметров МКЦ представлена в Таблице 3.

**Таблица 3 - Характеристика основных показателей ЛДФ**

Параметр	Характеристика
ПМ, П.Е.	Величина, которая отражает среднюю капиллярную перфузию
Мнутр, П.Е.	Величина, характеризующая перфузию нутритивного русла
Мшунт, П.Е.	Величина, характеризующая количество эритроцитов, сбрасываемое по шунтам
$\sigma$ , П.Е.	Среднее колебание перфузии относительно ПМ
$K_v$ , %	$K_v = \sigma / \text{ПМ} * 100\%$ - характеризует напряжённость регуляторных систем в русле МКЦ
Аэ, П.Е.	Отражает функционирование эндотелия и влияние вазоактивных веществ в кровотоке
Ам, П.Е.	Обусловлен мышечным тонусом прекапилляров, который регулирует приток крови в русло МКЦ
Ан, П.Е.	Отражает механизмы поддержания тонуса периферических сосудов, регулируемые симпатической и парасимпатической нервной системами
Ад, П.Е.	Характеризует венозный отток крови за счёт дыхательного насоса
Ас, П.Е.	Характеризует приток артериальной крови за счёт пульсовой волны в русло МКЦ

## 2.8 Методы статистического анализа

Статистический анализ был проведён при помощи программы STATISTICA 12, IBM SPSS Statistics 25. Данные были проанализированы на нормальное распределение методом оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса, а также графическими методами: построение нормально-вероятностного графика, ящичной диаграммы. Для выявления статистически значимых различий между группами был применён критерий Краскела-Уоллиса (one way ANOVA). Для выявления корреляционных взаимосвязей использовался метод Спирмена для ненормального распределения и Пирсона для нормального распределения. Для получения максимально точных корреляционных оценок и распространения результатов на всю популяцию был применён бутстрап анализ с определением

95%-го доверительного интервала с коррекцией смещения и ускорением. Для построения модели регуляции гаптоглобина был применен однофакторный регрессионный анализ. Достоверным считалось значение  $p < 0.05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Эхокардиографические показатели пациентов в исследуемых группах

По результатам эхокардиографической оценки показателей центральной гемодинамики в обследуемых группах пациентов было выявлено, что такие показатели, как конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, межжелудочковая перегородка (МЖП) и задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ), не имели значимых различий между группами. Данные Эхо-КГ представлены в Таблице 4.

**Таблица 4 - Параметры ЭхоКГ у больных с разными фенотипами ХСН**

Параметр	Все больные ХСН, n=80	1 группа - ХСНсФВ, n=27	2 группа – ХСНпрФВ, 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]
КСО ЛЖ, мл	49[41;85]	42[40;47]‡	60[30,3;83]	76[47,5;98,5]‡†
МЖП, мм	11[10;12]	11[10;13]	12[10;13]	11[10;12]
ЗСЛЖ, мм	10[9;11]	10[9;10]	10[9;11,5]	9,5[8;11,5]
ИММЛЖ, 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]‡†
Диаметр НПВ	20[20;22]	20[19;20]	20[20;23]	20[20;23]
ФВ ПЖ, %	63.5[57;67]	67[67; 68]	57[57;67]	57[48; 67]

† —  $p < 0,05$  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-систолический объем (КСО) ЛЖ в исследуемых группах нарастали по мере снижения ФВ ЛЖ ( $3\text{гр} < 2\text{гр} < 1\text{гр}$ ). Данные показатели имели значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ), что представлено в Таблице 4.

Также наблюдалось прогрессивное значимое увеличение значений индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) от наименьших значений 95 [76; 113] г/м<sup>2</sup>, наблюдаемых в 1 группе, во второй группе значение ИММЛЖ было 99,7 [89,9; 109,67] г/м<sup>2</sup>, а в третьей значении было наибольшим 121,7 [112,5; 140] г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). При использовании критерия Краскела-Уоллиса (one-way ANOVA) с последующим анализом парных различий были выявлены значимые различия величины ИММЛЖ во всех трех группах ( $p = 0,019$ ), что говорит о нарастающей кардиомегалии по мере снижения ФВ.

Также обращает на себя внимание статистически значимое различие систолического давления в легочной артерии (СДЛА) во всех трёх группах ( $p = 0,019$ ), что характеризует увеличение роли кардиопульмонального синдрома по мере ухудшения сократительной способности сердца.

## **3.2 Показатели регионарного кровообращения пациентов в исследуемых группах**

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

Сравнительный анализ состояния микрогемодинамики 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  $K_v$ , особенно у больных СНпФВ, а также отмечались статистически значимые более низкие показатели  $M_{\text{нупт}}$  и  $M_{\text{шунт}}$  по сравнению с группой сравнения, что представлено в Таблице 5, Рисунке 8 и 9.

**Таблица 5 - Основные параметры МКЦ на медиальной поверхности верхней трети голени у больных с разными фенотипами ХСН и в группе контроля**

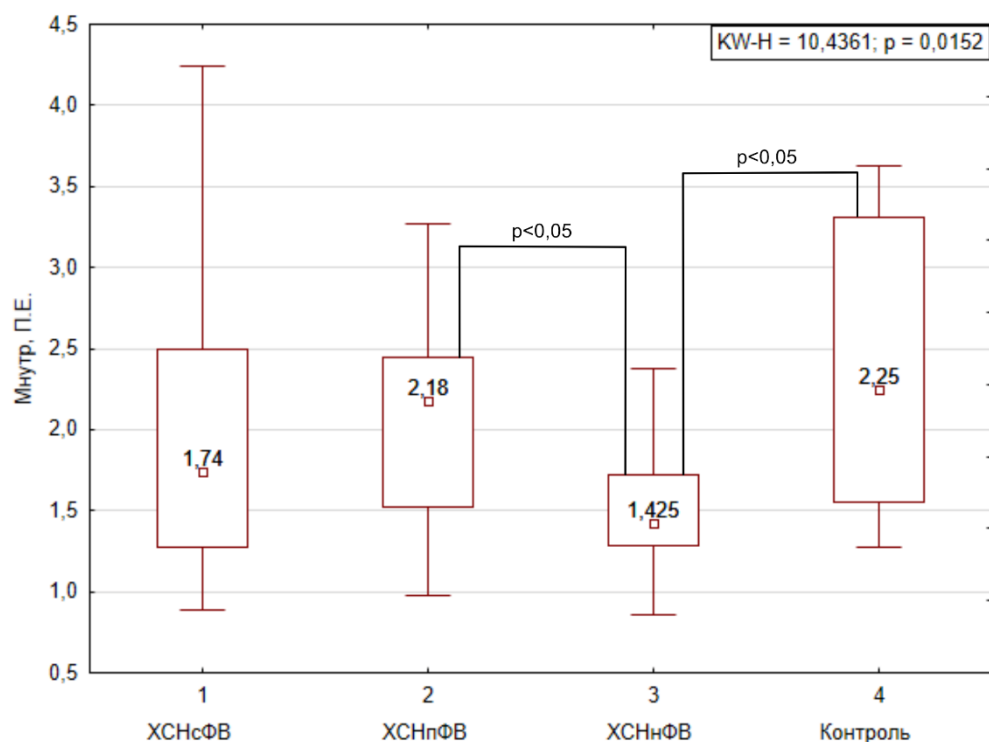
Показатель, Ме [25%; 75%]	1 группа – ХСНсФВ, n=27	2 группа – ХСНпрФВ, n=25	3 группа – ХСНнФВ, n=28	4 группа – контроля n=15
ПМ, П.Е.	7,38 [6,53; 8,76]	8 [6,34; 8,64]	6,7 [6,00; 7,98]	6,32 [5,54; 7,94]
Мнутр	1,74[1.27; 2.5]	2.18[1.52; 2.45]	1.47[1.36; 2.06] *‡	2.25[1.55; 3.31]
Мшунт	5.54[4.31; 6.84] *	5.21[4.72; 6.03] *	5.05[4.45; 6.02] *	3.99[1.55; 3.31]
Кv, %	7,17* [5,58; 9,85]	5,36* † [4,52; 6,26]	7,51* † ‡ [5,42; 9,76]	8,44 [7,23; 9,25]
σ, 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]
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

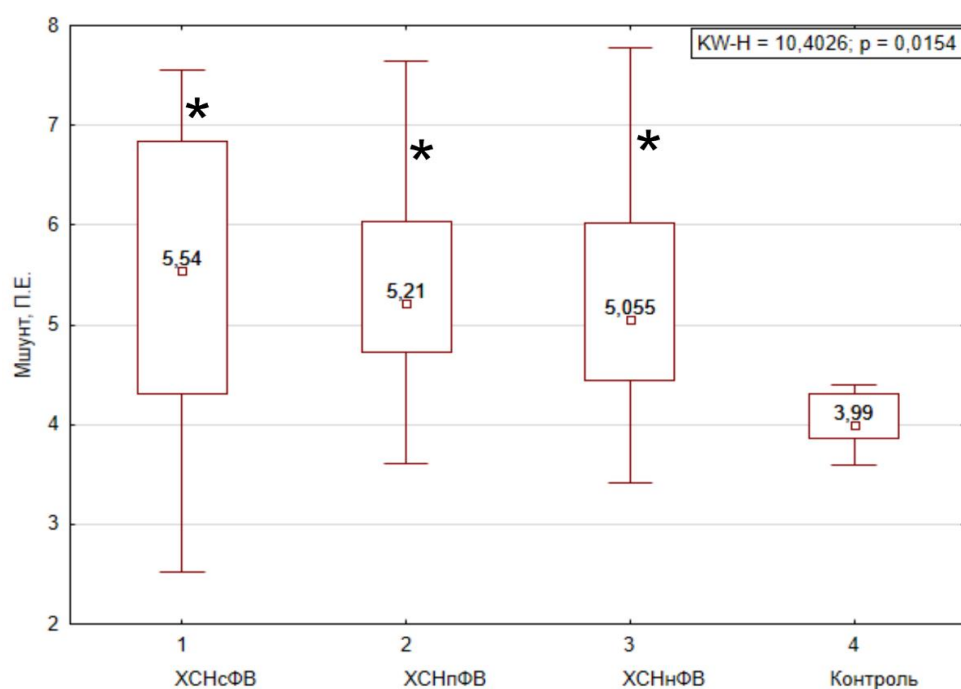
† —  $p < 0,05$  при сравнении с 1 группой

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





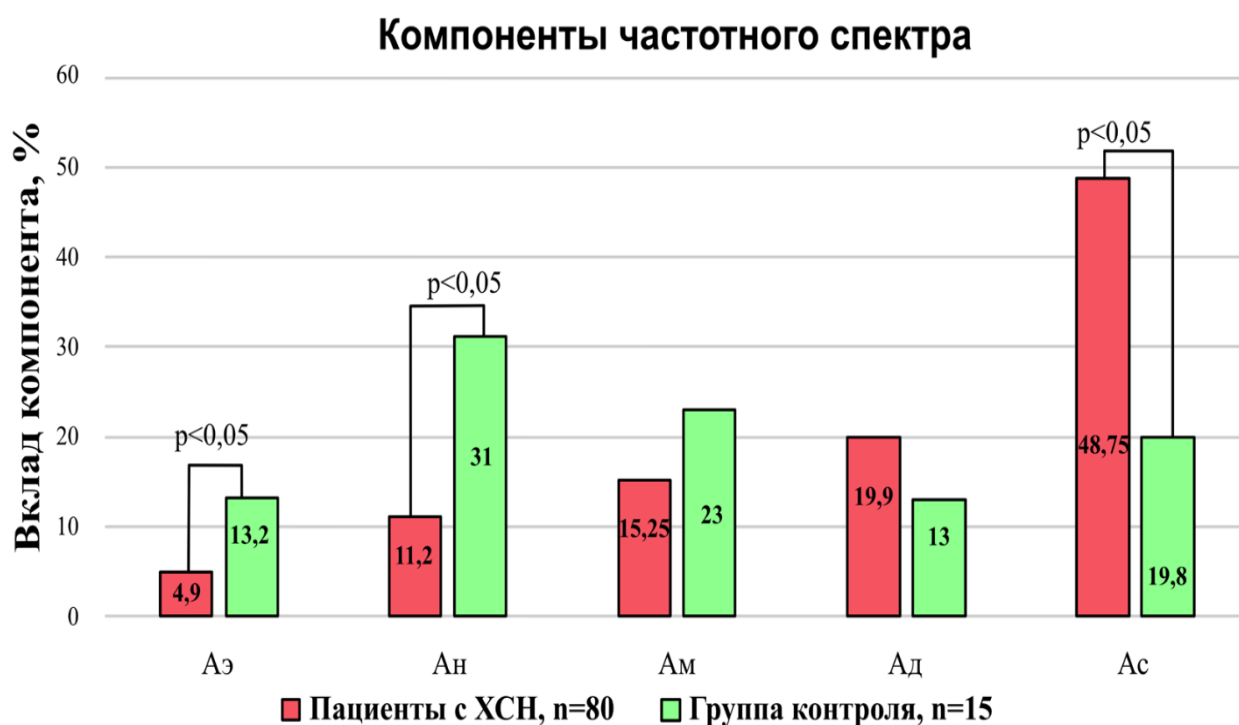
**Рисунок 8 - Ящичная диаграмма Мнутр по группам**



**Рисунок 9 - Ящичная диаграмма Мшунт по группам, \* -  $p < 0,05$  при сравнении с группой контроля**

При анализе регуляторных механизмов поддержания тканевой перфузии на микроциркуляторном уровне у пациентов с ХСН имелись значимые отклонения

частотно-амплитудных показателей регуляции микроциркуляции от значений здоровых лиц, что представлено на Рисунке 10. 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%.



**Рисунок 10 - Вклад пассивных (Ас и Ад) и активных (Ам, Ан, Аэ) компонентов частотного спектра регуляции МКЦ у больных с ХСН и в группе контроля**

В целом в группе больных ХСН наблюдалось преобладание амплитуд сердечного диапазона (Ас > Ад > Ам > Ан > Аэ) и резкое снижение амплитуд симпатического нейрогенного частотного диапазона (Ан), что позволяет характеризовать микроциркуляторные нарушения у пациентов с ХСН как нейропаралитическую гиперемию [16].

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

**Таблица 6 - Основные параметры МКЦ в группах с разными фенотипами ХСН и в группе контроля среднего пальца правой руки**

Показатель , Ме [25%; 75%]	1 группа – ХСНсФВ, n=27	2 группа – ХСНпрФВ, n=25	3 группа – ХСНнФВ, n=28	4 группа – контроля n=15
ПМ, П.Е.	<b>22,04‡</b> <b>[20,1; 24,6]</b>	20,26 [16,5; 21,92]	<b>20,78†</b> <b>[19,28; 22,47]</b>	21 [16,8; 25,2]
Мнутр	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	<b>16,69‡</b> <b>[14,43;</b> <b>17,77]</b>	13,19 [10,86; 16,05]	15,15 [13,82; 16,2]	16,35[ 14,7; 18]
Кv, %	<b>5,32‡</b> <b>[4,07; 7,04]</b>	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.	<b>0,36*</b> <b>[0,26; 0,52]</b>	<b>0,43*</b> <b>[0,17; 0,61]</b>	<b>0,31*</b> <b>[0,17; 0,42]</b>	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.	<b>0,43*</b> <b>[0,30; 0,61]</b>	<b>0,49*</b> <b>[0,35; 0,74]</b>	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

Максимальный уровень ПМ был отмечен в группе ХСНсФВ, что было обусловлено максимальным значением Мшунт в этой же группе и снижением Ам по сравнению с группой контроля. Кv был минимален в группе с ХСНсФВ, что

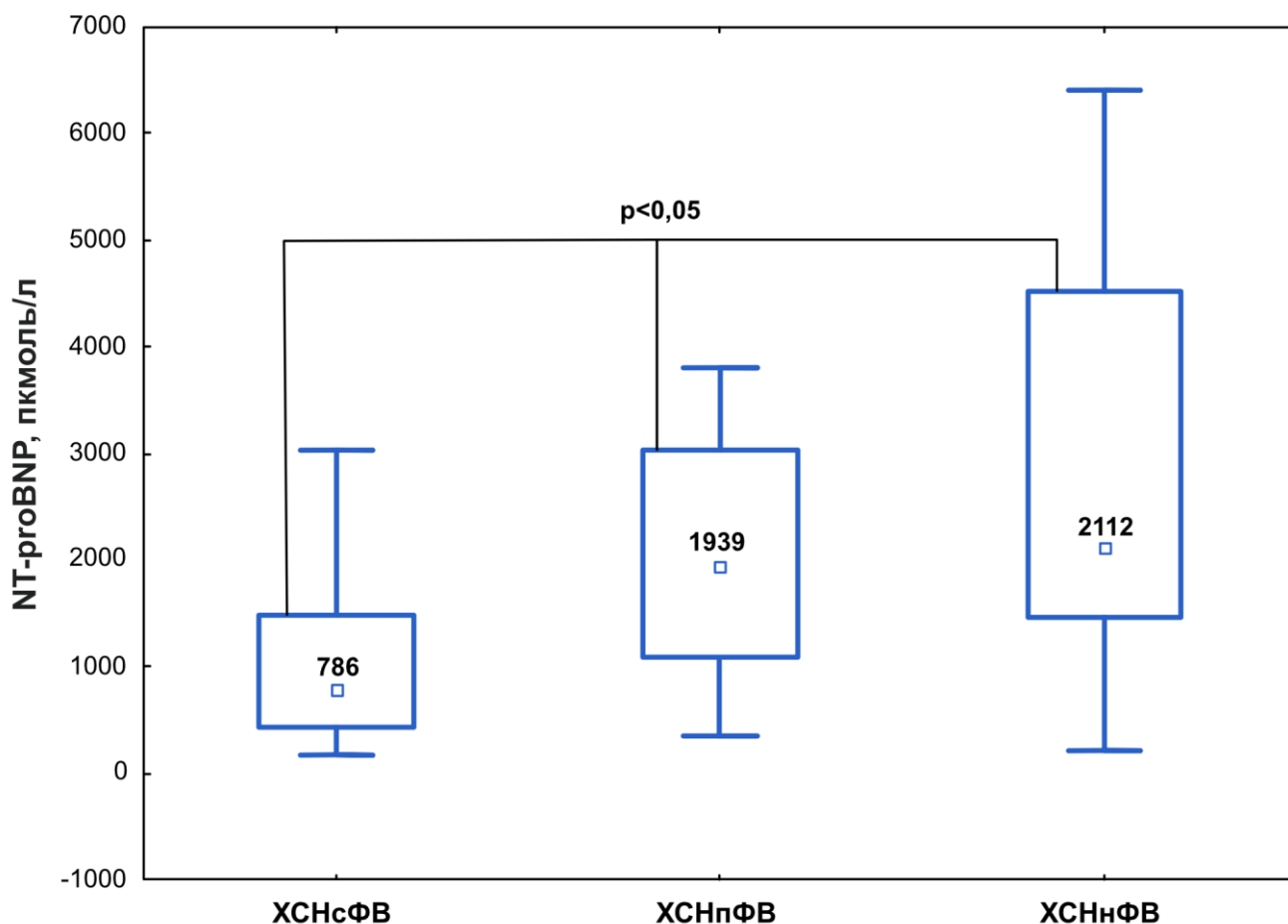
дополнительно свидетельствует об уменьшении доли активных механизмов в регуляции МКЦ, представлено в Таблице 6.

### 3.3 Плазменные 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 7 и Рисунке 11).

**Таблица 7 - Медианные значения NT-proBNP в группах**

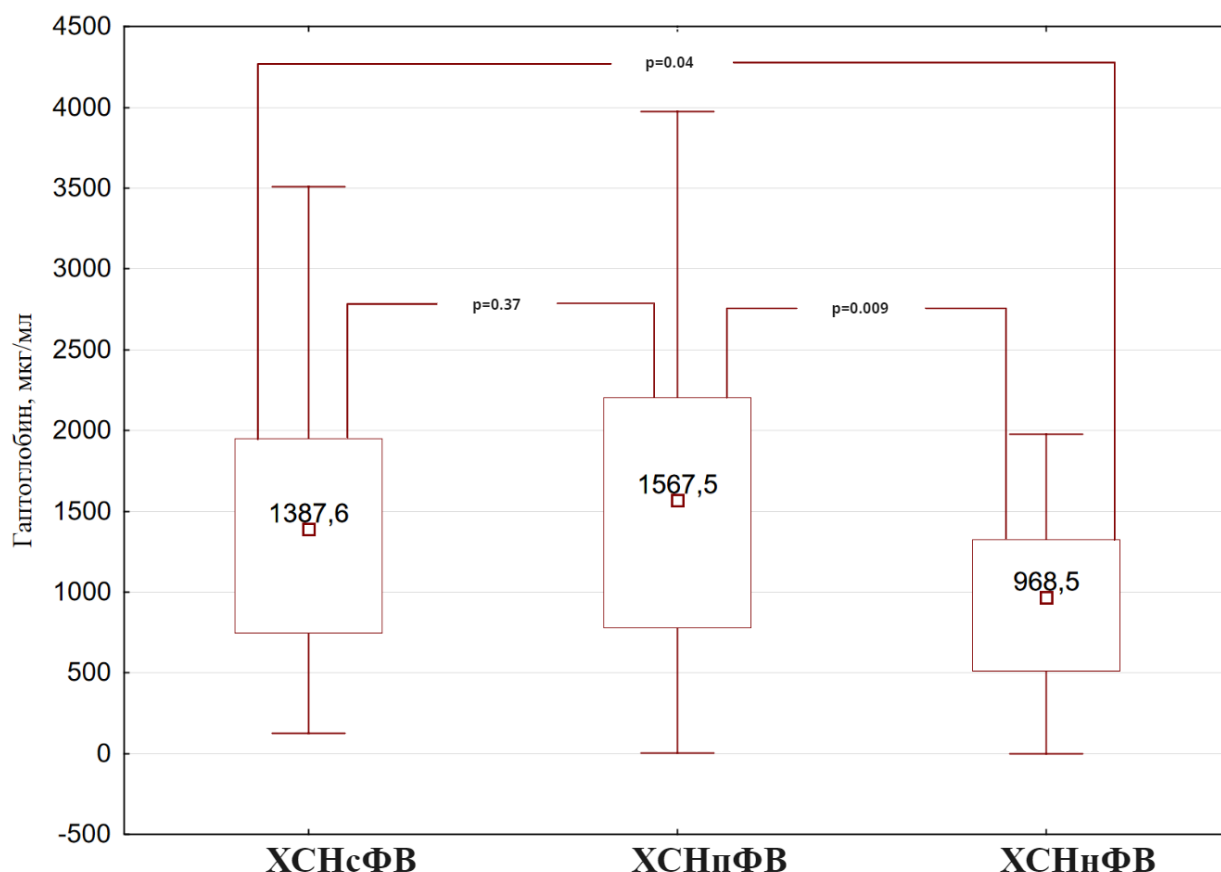
Параметр	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 27	Пациенты СНпрФВ (2 группа) n=25	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 28	p <sub>1,2,3</sub>
NT-proBNP, пг/мл	786 [439; 1480]	1939 [1101; 3021]	2112 [1463; 4525]	0,001



**Рисунок 11 - Уровни NT-proBNP в плазме крови в исследуемых группах**

### **3.4 Плазменные показатели 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, равняющееся 968,5 [509,5; 1324,4] мкг/мл, что представлено на Рисунке 12.



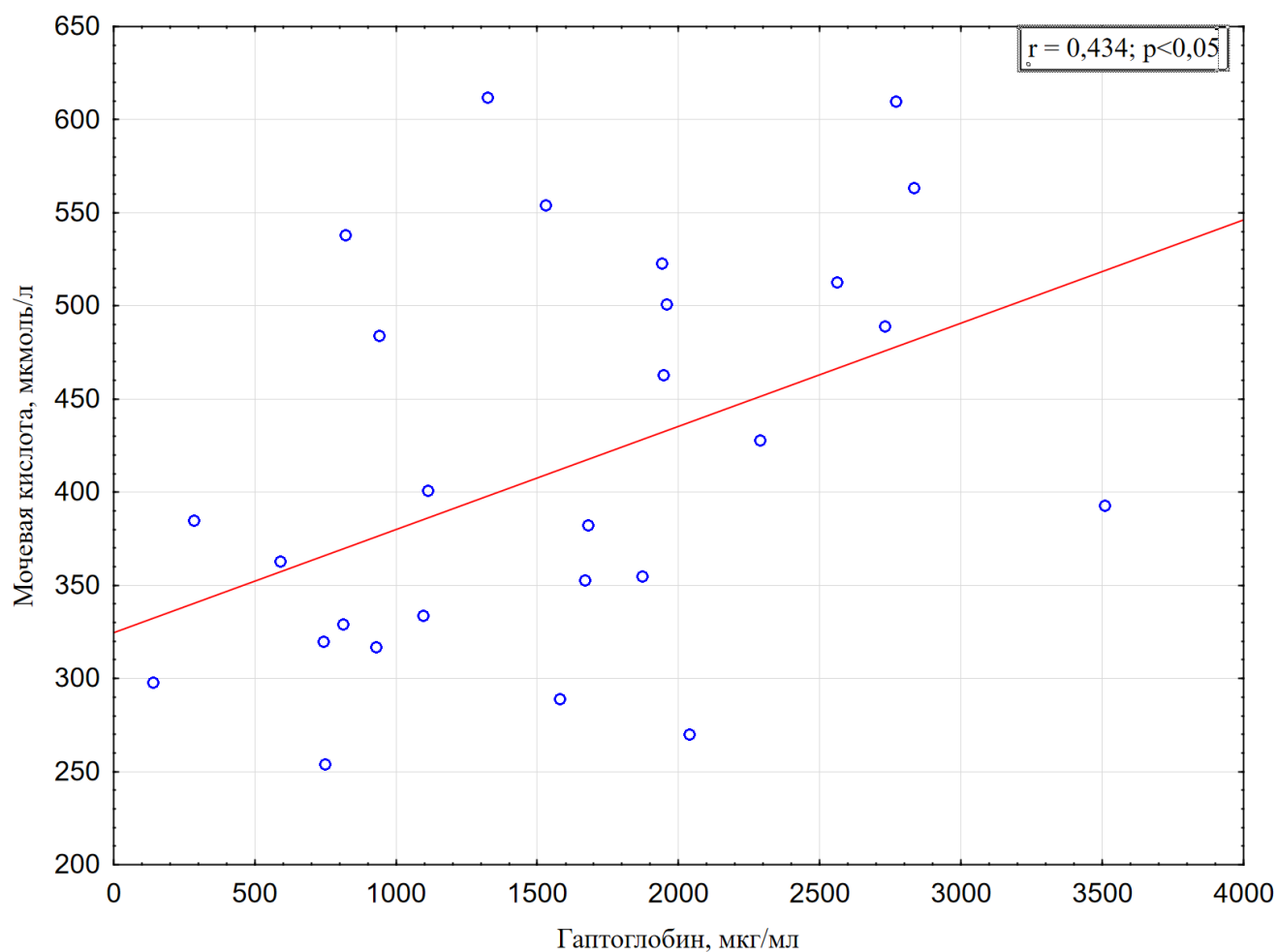
**Рисунок 12 - Уровни гаптоглобина в плазме крови в исследуемых группах**

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.

При этом отсутствовала зависимость уровня гаптоглобина от величины скорости СКФ. На основании полученных данных можно предполагать, что уменьшение сердечного выброса и снижение СКФ не являются основными факторами, приводящими к увеличению плазменной концентрации гаптоглобина, как за счет стимуляции его синтеза, так и за счет уменьшения выведения через почки. Раскрытие тонких механизмов регуляции экспрессии гаптоглобина у пациентов с ХСН требует проведения дальнейших исследований.

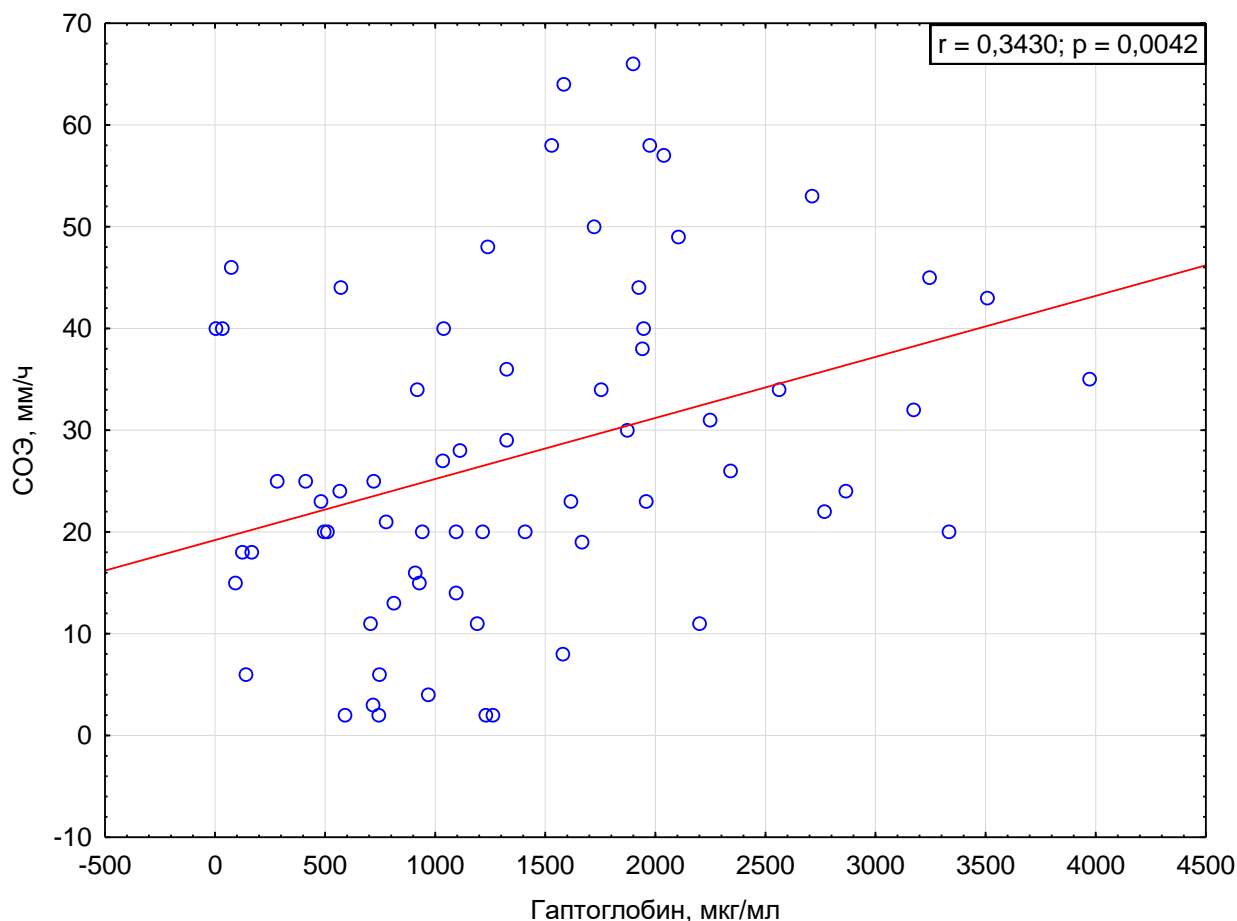
### 3.5 Ассоциация гаптоглобина с лабораторно-инструментальными параметрами

При корреляционном анализе в группе 1 была выявлена достоверная корреляционная связь концентрации гаптоглобина в плазме крови с уровнем мочевой кислоты ( $r=0,434$ ,  $p < 0,05$ ) (Рисунок 13). У больных с ФВ ЛЖ  $>40\%$  (группы 2 и 3) подобной корреляции выявлено не было.



**Рисунок 13 – Диаграмма взаимосвязи гаптоглобина с мочевой кислотой в группе ХСНсФВ**

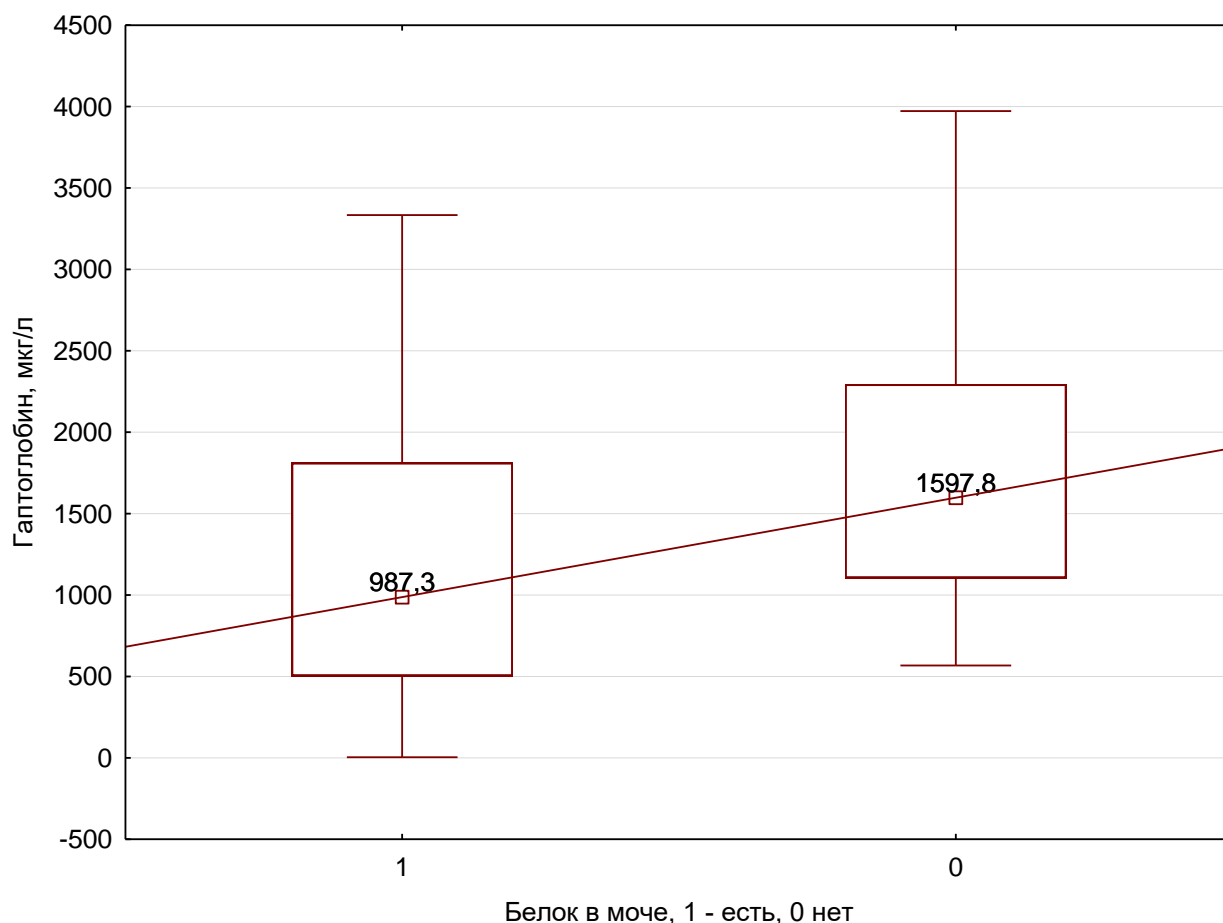
У всех пациентов с любыми фенотипами ХСН была найдена положительная связь гаптоглобина с СОЭ ( $r = 0,378$ ,  $p < 0,05$ ) (Рисунок 14)



**Рисунок 14 - Диаграмма взаимосвязи гептоглобина с СОЭ у больных с ХСН**

По данным корреляционного анализа получена отрицательная связь между уровнем гептоглобина и белком в моче ( $r = -0,311$ ,  $p < 0,05$ ) у всех исследуемых пациентов. В ходе дальнейшей статистической обработки данных мы исследовали уровень гептоглобина, разделив участников исследования на группы с наличием белка в моче и без него. При анализе полученных данных были выявлены достоверные различия уровней гептоглобина в выделенных группах: у пациентов с протеинурией медиана гептоглобина была значимо ниже, чем при отсутствии таковой (Рисунок 15). При этом сила корреляционной связи гептоглобина с СКФ не достигала значимого уровня ( $p > 0,05$ ).

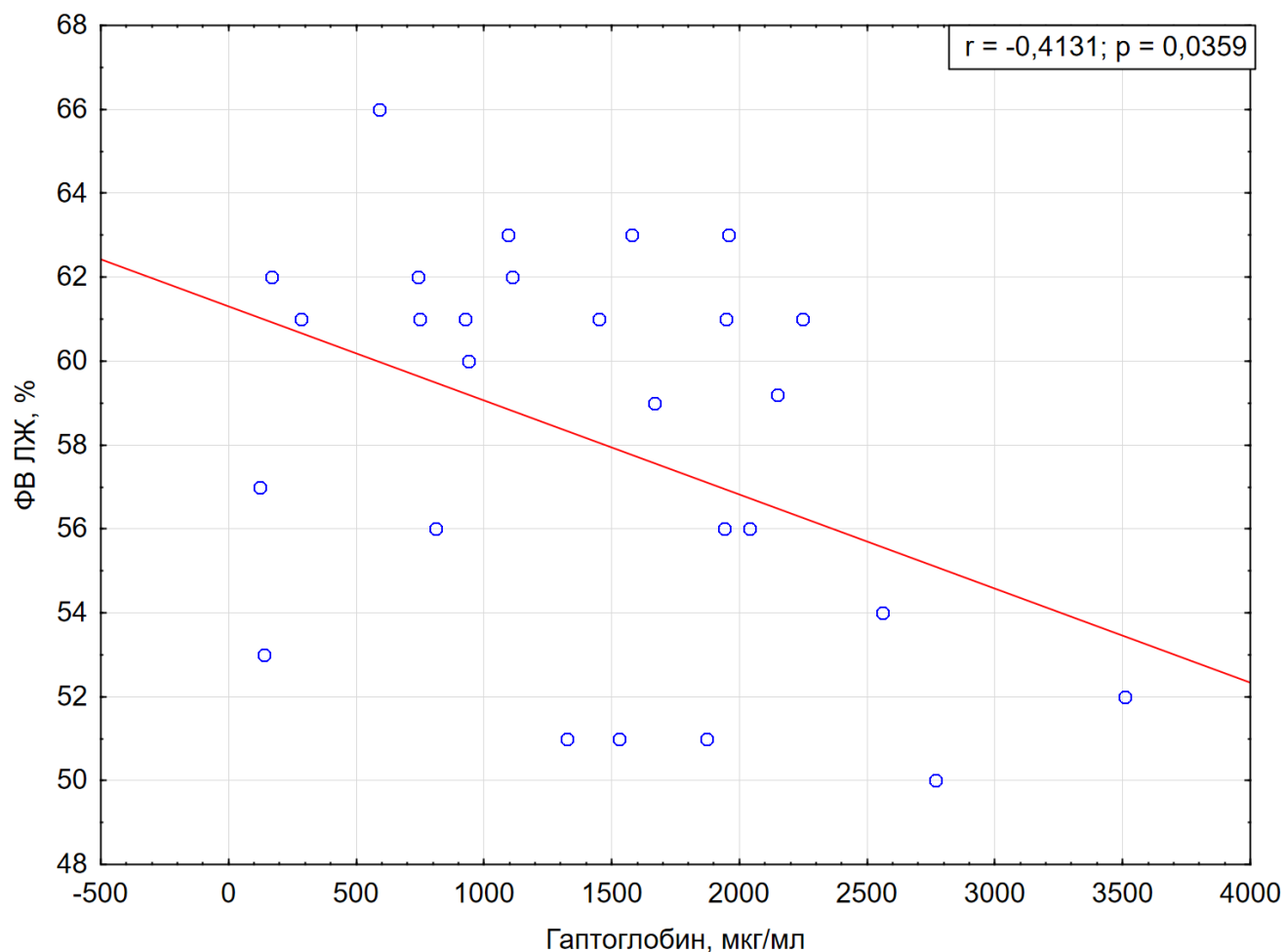




**Рисунок 15 – Ящичная диаграмма уровней гептоглобина в зависимости от наличия протеинурии**

У всех пациентов с ХСН, включённых в исследование, была найдена значимая положительная корреляционная связь уровня гептоглобина и ИМТ ( $r=0,342$ ,  $p<0,05$ ), что указывает на существенный вклад жировой ткани в процессы синтеза данного биологически активного вещества.

При анализе эхокардиографических данных у пациентов в группе ХСНсФВ была выявлена отрицательная корреляция с ФВ ЛЖ ( $r=-0,413$ ,  $p<0,05$ ) (Рисунок 16), в остальных группах связи не было обнаружено.



**Рисунок 16 – Диаграмма взаимосвязи гаптоглобина и ФВ ЛЖ у пациентов в группе ХСНсФВ**

### **3.6 Взаимосвязь гаптоглобина и регионарного кровообращения**

Для подтверждения корреляций на большом объеме выборки с целью расчета 95% доверительного интервала (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 взаимосвязь уровней гаптоглобина и амплитуд эндотелиального частотного диапазона (Аэ): при ХСНпрФВ  $r = -0,628$ ;  $p = 0,003$  [95% ДИ: -0,256; -0,825]; при ХСНнФВ  $r = -0,503$ ,  $p = 0,02$  [95% ДИ: -0,089; -0,803].

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 8.

**Таблица 8 - 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-(4053 x 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. Значимых корреляций уровня гаптоглобина с пассивными факторами регуляции выявлено не было (Таблица 9).

**Таблица 9 - Коэффициенты корреляции гаптоглобина и показателей микроциркуляции на третьем пальце руки у пациентов с ХСН**

Показатель	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 27	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=25	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 28	Все пациенты с ХСН (n=80)
ПМ, П.Е.	-0,060	0,344	0,022	0,140
Мнутр	0,114	0,302	0,129	0,264
Мшунт	0,057	0,108	0,067	0,034

Продолжение Таблицы 9

σ, П.Е.	0,012	-0,085	0,410	-0,021
Kv, П.Е.	0,073	-0,257	0,270	-0,021
Aэ, П.Е.	0,019	0,138	<b>0,554*</b>	0,238
Ан, П.Е.	0,252	-0,073	<b>0,510*</b>	0,196
Ам, П.Е.	0,076	-0,126	<b>0,510*</b>	0,207
Ад, П.Е.	0,076	-0,176	0,204	0,146
Ас, П.Е.	-0,186	-0,093	0,022	-0,155

\* — при  $p < 0,05$

### 3.7 Плазменные показатели копептина в исследуемых группах

Уровень копептина был значимо выше в группе ХСНнФВ по сравнению с группами ХСНсФВ и ХСНпрФВ ( $p > 0,05$ ), (Рисунок 17).

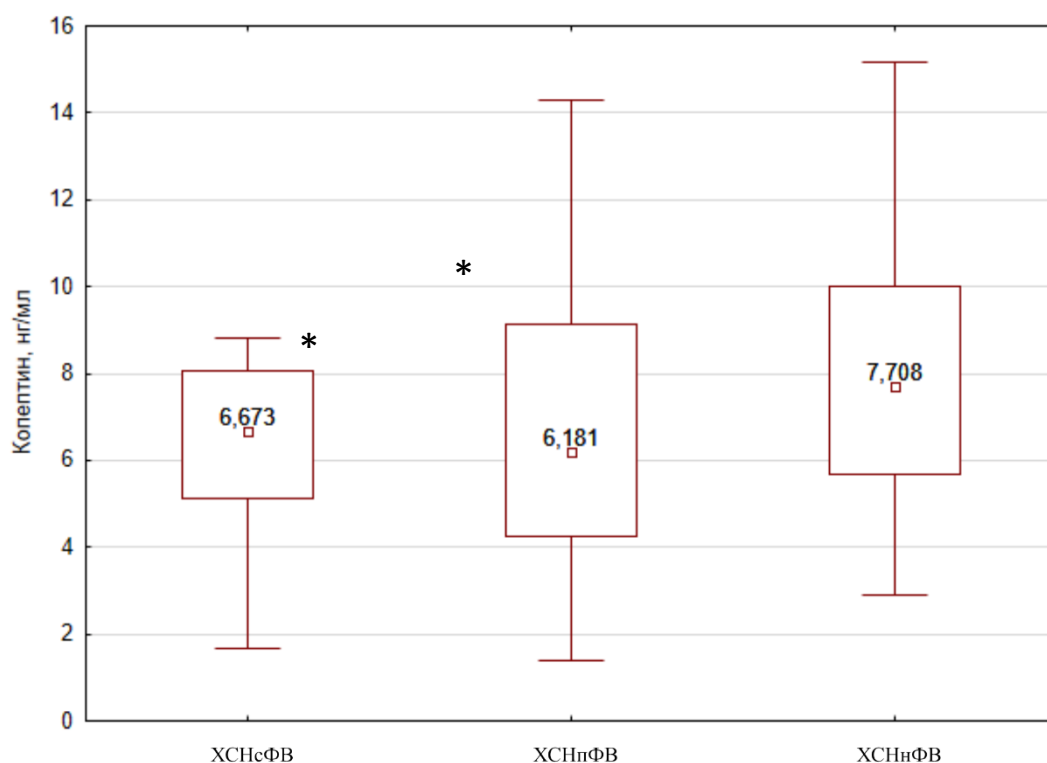
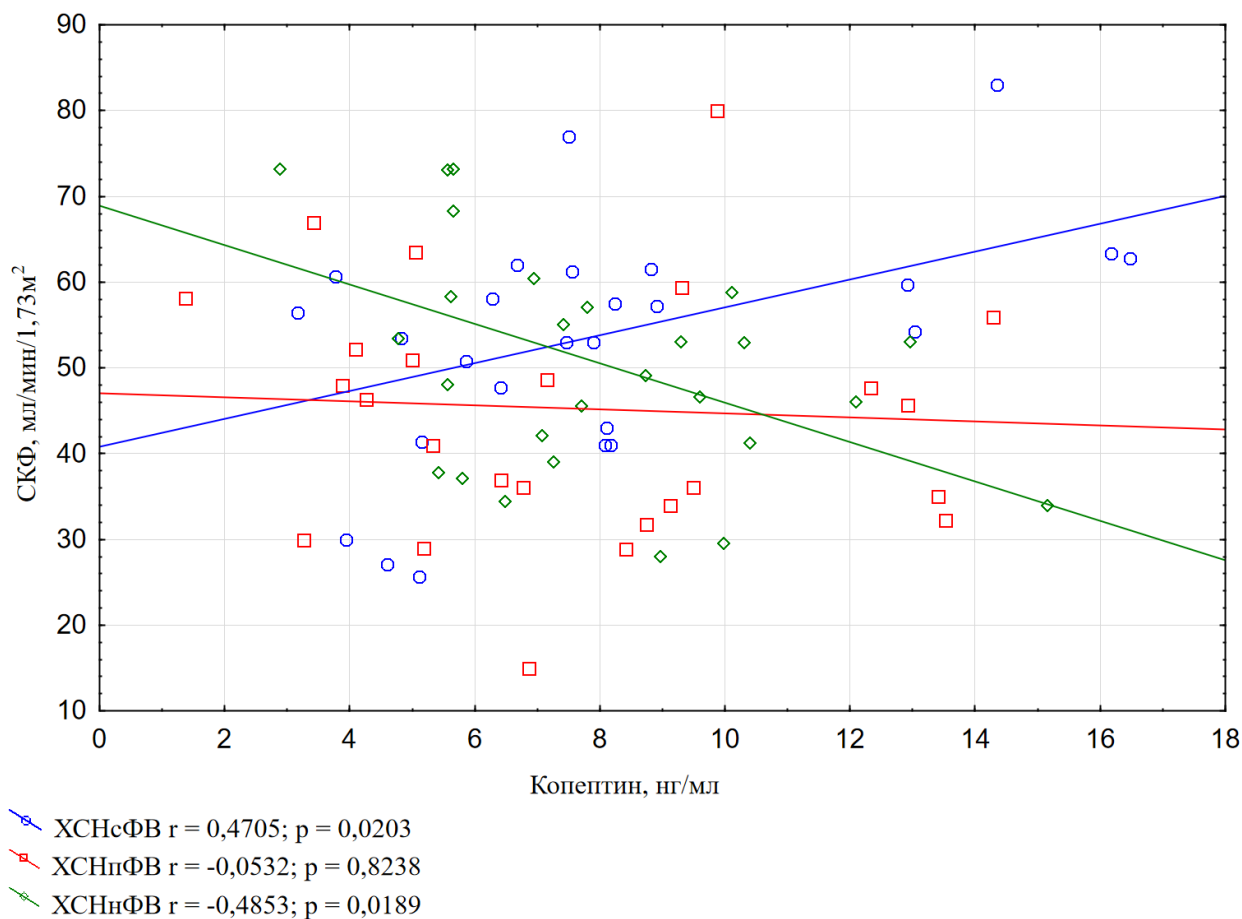


Рисунок 17 – Уровни копептина в плазме крови у больных ХСНсФВ, ХСНпрФВ, ХСНнФВ, \* —  $p < 0,05$  по сравнению с ХСНнФВ

### 3.8 Ассоциация копептина с лабораторно-инструментальными параметрами

При корреляционном анализе в группе ХСНсФВ была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем копептина и СКФ ( $r = 0,434$ ,  $p < 0,05$ ). В группе ХСНнФВ характер связи менялся, наблюдалась обратная

корреляционная связь ( $r=-0,475$ ,  $p < 0,05$ ) (Рисунок 18). В группе ХСНпФВ взаимосвязи уровня копептина и СКФ были незначимыми.



**Рисунок 18 – Диаграмма взаимосвязи копептина и СКФ у пациентов ХСНсФВ, ХСНпФВ, ХСНнФВ**

При исследовании взаимосвязей копептина с лабораторно-инструментальными показателями в группе ХСНсФВ была обнаружена взаимосвязь с СКФ, калием и ударным объемом ЛЖ. В группе ХСНпФВ значимых корреляций копептина и клиничко-лабораторных показателей не было выявлено. В группе ХСНнФВ были найдены корреляции с КСР ЛЖ, общим билирубином, СКФ, СОЭ (Таблица 10).

**Таблица 10 - Коэффициенты корреляции копептина с лабораторно-инструментальными показателями у больных ХСН**

Показатель	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 27	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=25	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 28	Все пациенты с ХСН (n=80)
Креатинин, мкмоль/л	-0,566	-0,088	0,397	-0,111
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	<b>0,434*</b>	-0,103	<b>-0,475*</b>	0,008
Мочевая кислота, мкмоль/л	-0,473	-0,129	-0,174	-0,266
Калий, ммоль/л	<b>-0,472*</b>	-0,134	0,288	-0,120
Общий билирубин, мкмоль/л	-0,318	-0,109	<b>0,474*</b>	0,029
Прямой билирубин, мкмоль/л	-0,800	-0,350	0,846	0,140
Альбумин, г/л	0,942	0,050	0,274	<b>0,310</b>
ЛПВП, ммоль/л	0,371	0,501	0,380	<b>0,321*</b>
ЛПОНП, ммоль/л	-0,142	-0,112	-0,478	-0,218
СОЭ, мм/ч	-0,184	0,049	-0,552	-0,234
Протромбиновое время, с	-0,273	-0,644	0,060	<b>-0,330*</b>
МНО	-0,249	-0,691	-0,050	-0,333
ФВ ЛЖ, %	0,198	0,016	-0,015	-0,015
МЖП, мм	-0,488	-0,203	-0,154	-0,262
ЗСЛЖ, мм	0,168	-0,194	-0,537	-0,164
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	-0,515	-0,220	0,036	-0,263
КДР ЛЖ, мм	-0,206	-0,007	0,559	0,031
КСР ЛЖ, мм	-0,163	0,226	<b>0,629*</b>	0,068
КДО ЛЖ, мм	-0,003	-0,302	0,185	-0,081
КСО ЛЖ, мм	-0,207	-0,388	0,330	-0,123
СДЛА, мм.рт.ст.	0,227	-0,352	-0,611	-0,264
УО, мл	<b>0,610*</b>	0,287	-0,018	0,239

### 3.9 Взаимосвязь копептина и регионарного кровообращения

Статистический анализ, проведённый между показателями МКЦ в области верхней трети медиальной поверхности голени, не выявил значимых корреляционных связей исследуемого гуморального показателя и параметров

микроциркуляции. При анализе между данными копептина и показателями микроциркуляции дистальной фаланги третьего пальца кисти обнаружена взаимосвязь между уровнем копептина и ПМ ( $r=0,274$ ,  $p < 0,05$ ), при этом данный показатель не говорит об эффективной перфузии, так как данная корреляция в большей степени обусловлена усилением шунтового кровотока у всех пациентов с ХСН (Мшунт:  $r=0,411$ ,  $p < 0,05$ ). Так же обнаружена отрицательная связь с  $K_v$  ( $r=-0,319$ ,  $p < 0,05$ ). При анализе активных факторов регуляции МКЦ была найдена взаимосвязь копептина и Ан в группе с ХСНсФВ ( $r=-0,459$ ,  $p < 0,05$ ). Аэ отрицательно коррелировал с уровнем копептина в группе ХСНнФВ и у всех пациентов с ХСН (Таблица 11).

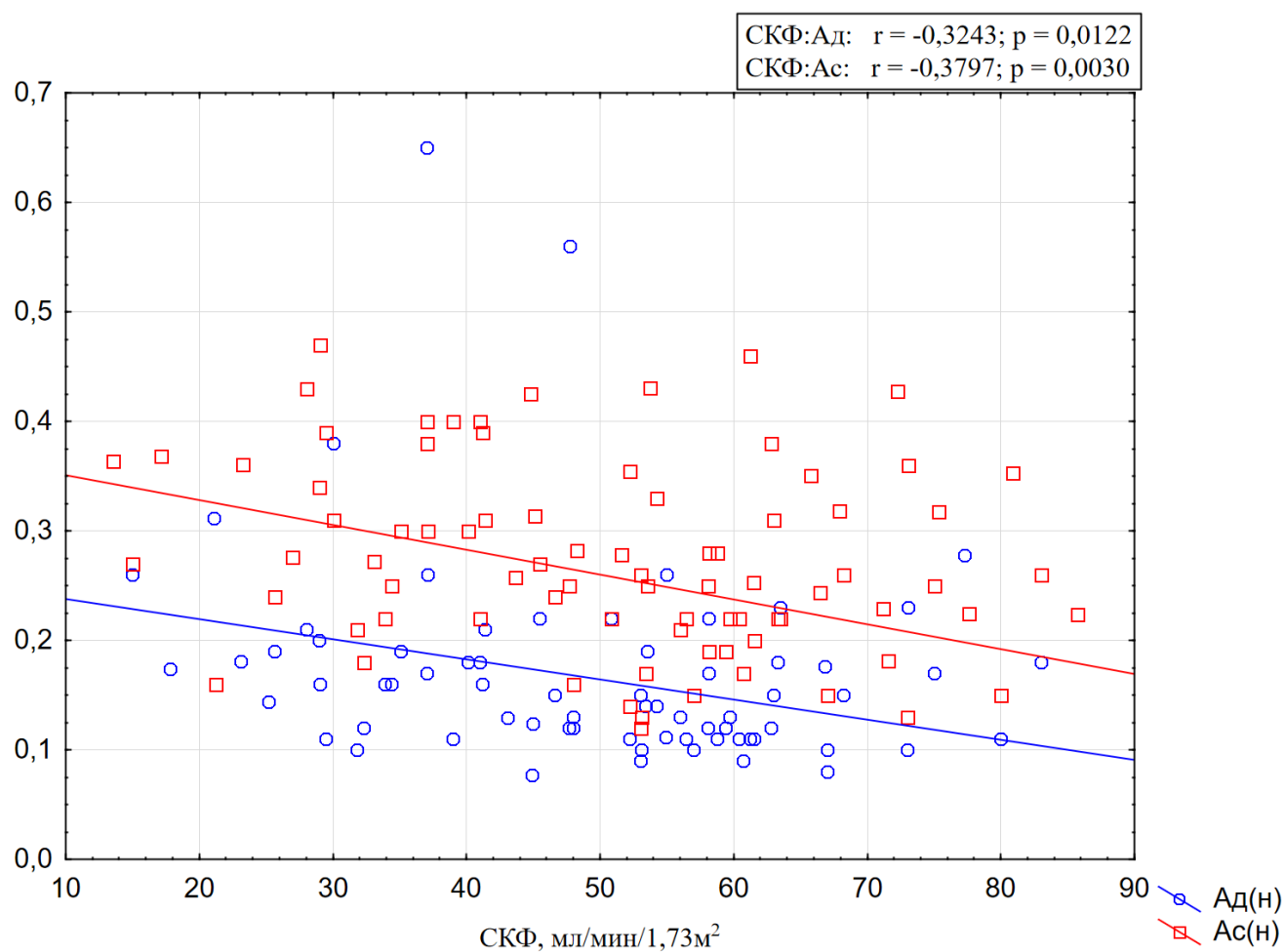
**Таблица 11 - Коэффициенты корреляции копептина и показателей микроциркуляции дистальной фаланги третьего пальца кисти**

Показатель	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 27	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=25	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 28	Все пациенты с ХСН (n=80)
ПМ, П.Е.	0,073	0,375	0,182	<b>0,274*</b>
Мнутр	-0,087	0,269	0,165	0,123
Мшунт	0,295	<b>0,565*</b>	0,131	<b>0,411*</b>
$\sigma$ , П.Е.	-0,191	-0,054	-0,425	-0,164
$K_v$ , П.Е.	-0,223	-0,305	-0,430	<b>-0,319*</b>
Аэ, П.Е.	-0,254	-0,059	<b>-0,514*</b>	<b>-0,260*</b>
Ан, П.Е.	<b>-0,459*</b>	-0,060	-0,202	-0,199
Ам, П.Е.	-0,304	-0,135	-0,143	-0,200
Ад, П.Е.	0,277	-0,251	-0,312	-0,112
Ас, П.Е.	-0,111	-0,109	-0,227	-0,128

\* —  $p < 0,05$

### **3.10 Взаимосвязь регионарного кровообращения с лабораторно-инструментальными показателями**

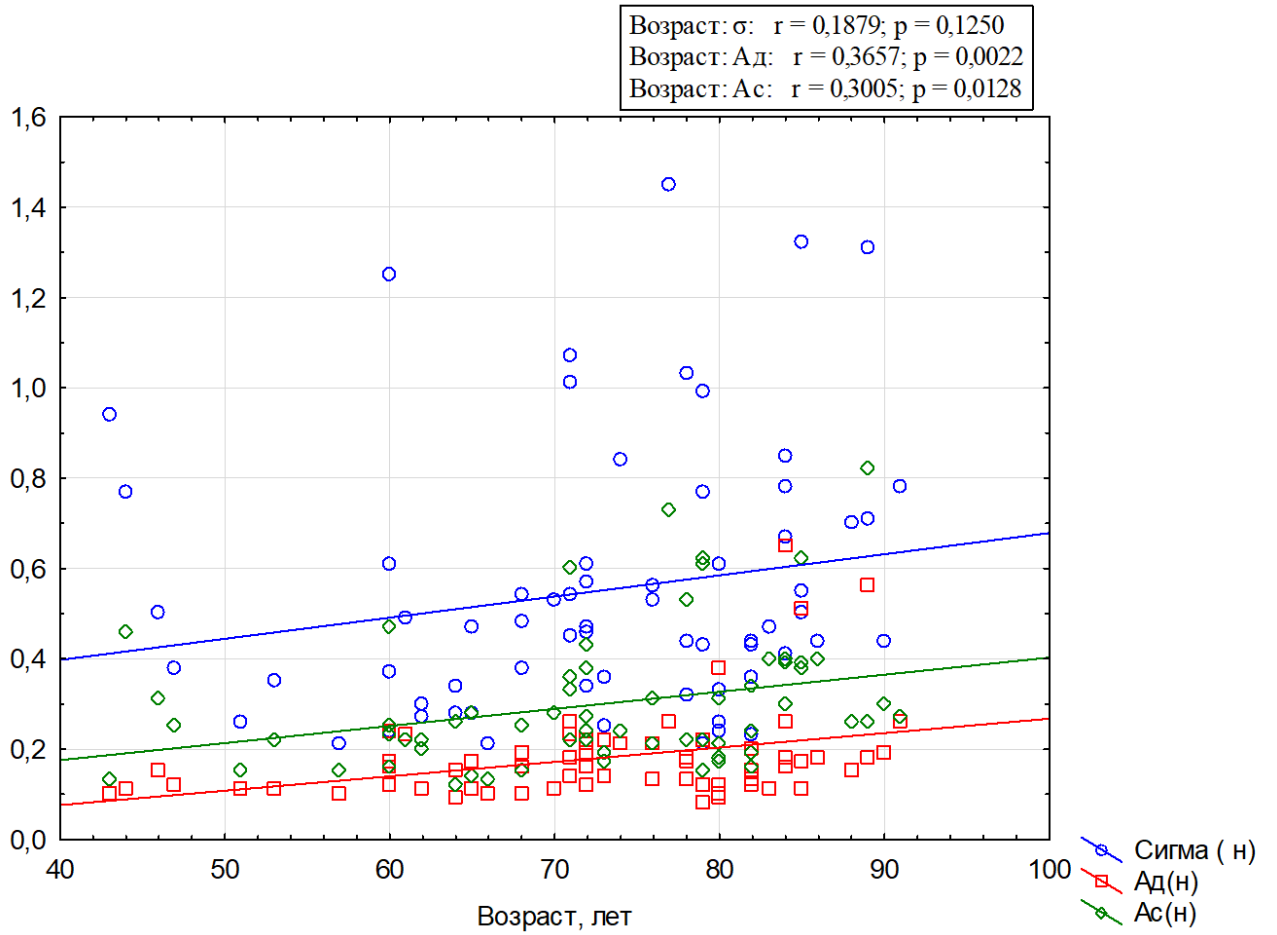
При проведении post-hoc анализа была выявлена достоверная отрицательная взаимосвязь между пассивными факторами регуляции МКЦ и СКФ (Рисунок 19).



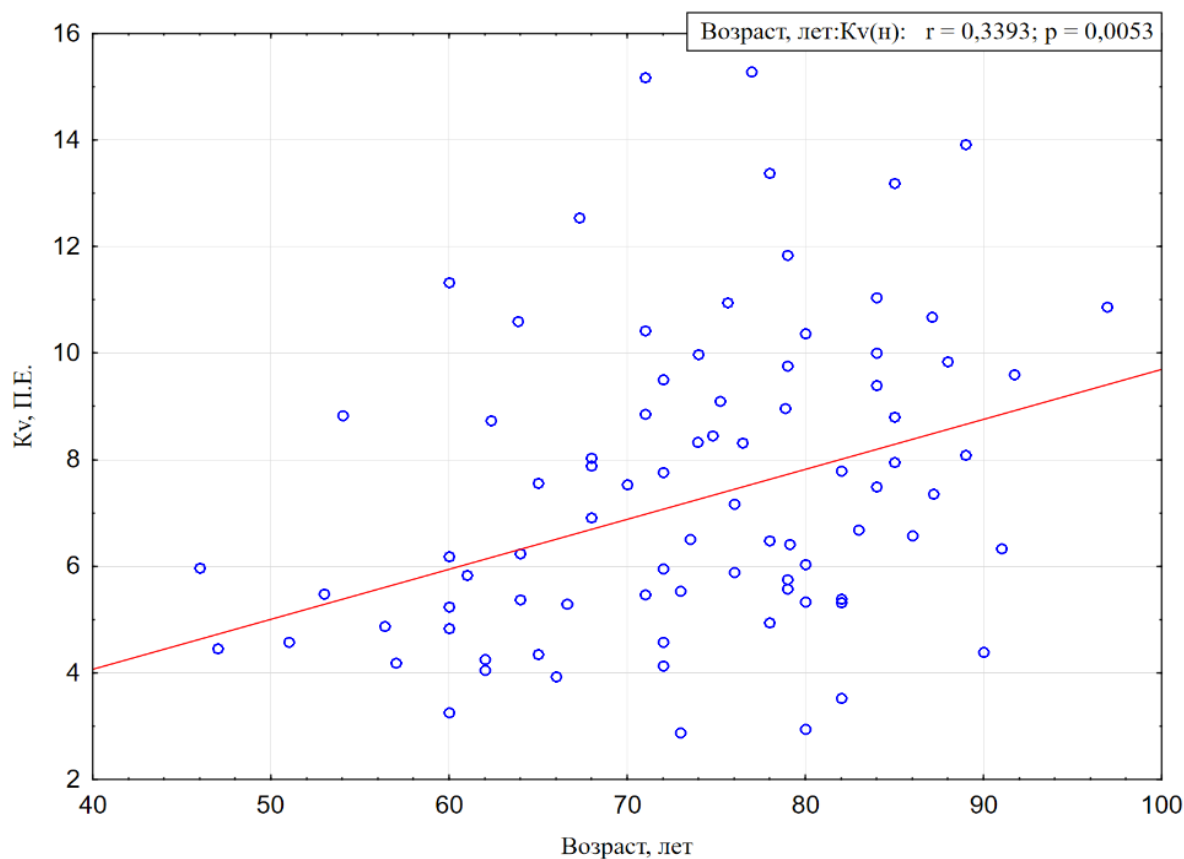
**Рисунок 19 – Диаграмма взаимосвязи СКФ и пассивных факторов регуляции МКЦ в области медиальной поверхности верхней трети голени.**

По мере увеличения возраста пациентов, включенных в исследование, возрастали пассивные факторы регуляции,  $K_v$ ,  $\sigma$  (Рисунок 20 и 21).





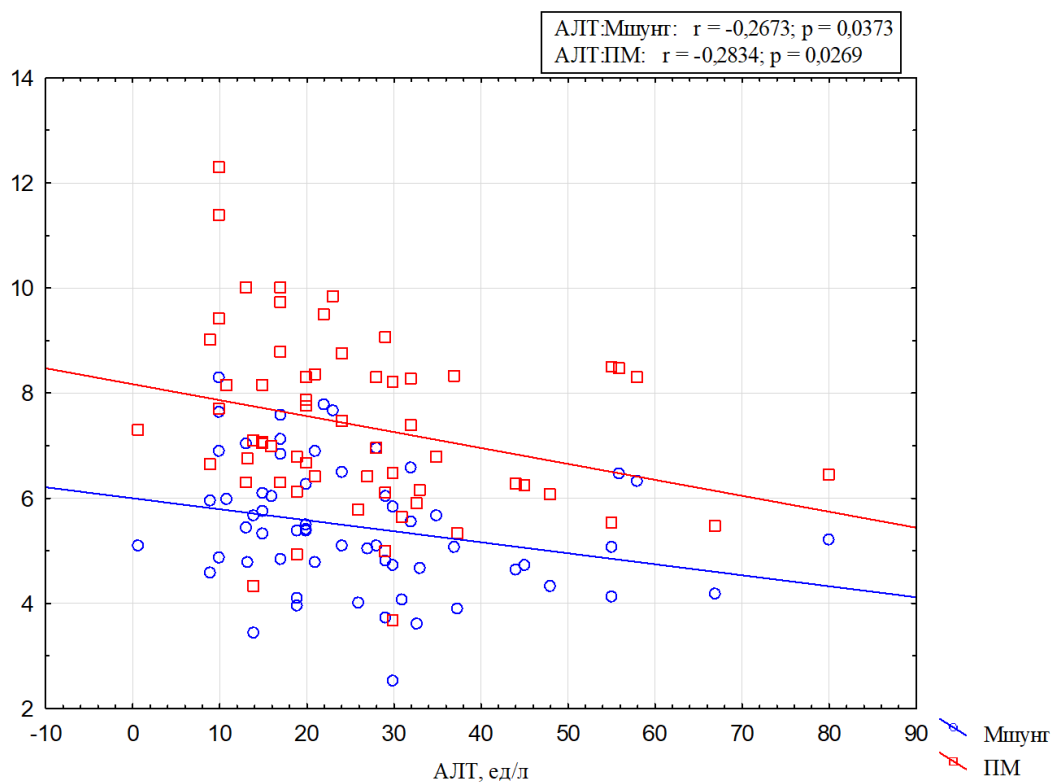
**Рисунок 20 – Диаграмма взаимосвязи возраста, пассивных факторов регуляции МКЦ,  $\sigma$  в области медиальной поверхности верхней трети голени**



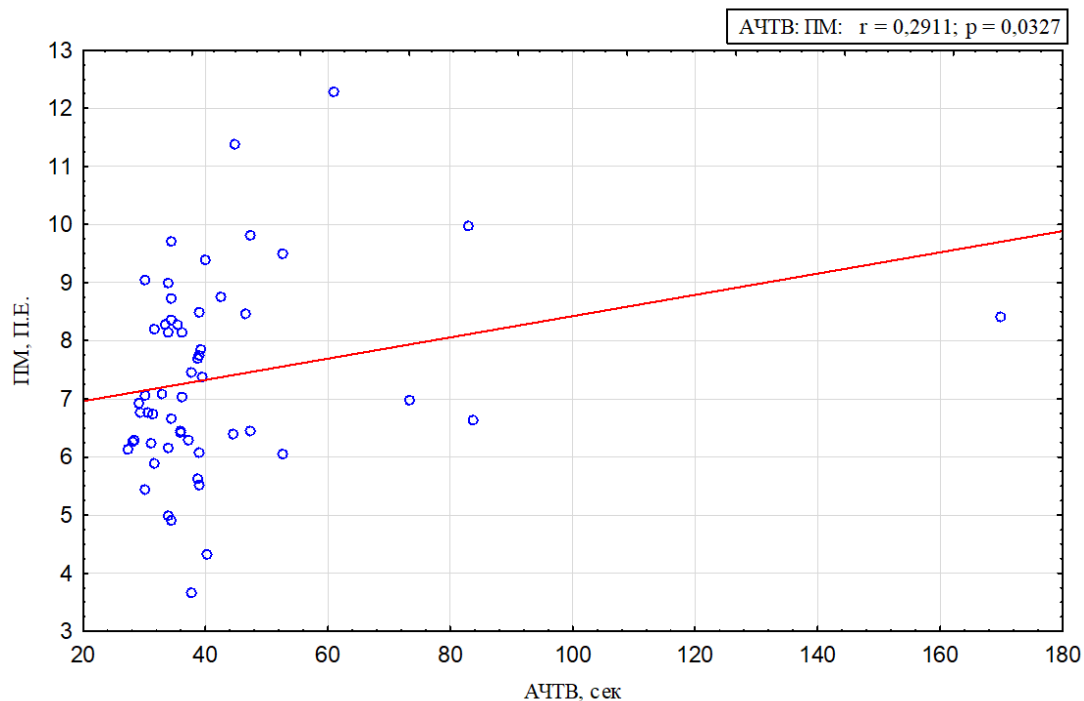
**Рисунок 21 – Диаграмма взаимосвязи возраста и Kv в области медиальной поверхности верхней трети голени**

Для анализа направления, силы, доверительного интервала связи между альбумином Мшунт ( $r=0,613$ ,  $p<0,05$ , ДИ [0,109; 0,909]), Ас ( $r=0,614$ ,  $p<0,05$ , ДИ[0,09; 0,893]) и Аэ ( $r=0,707$ ,  $p<0,05$ , ДИ [0,269; 0,920]) была проведена процедура бутстраппинга на 10000 выборки.

В рамках развития гепатокардиального синдрома может быть объяснена взаимосвязь АЛТ с ПМ и Мшунт, а также АЧТВ с ПМ (Рисунок 22 и 23).

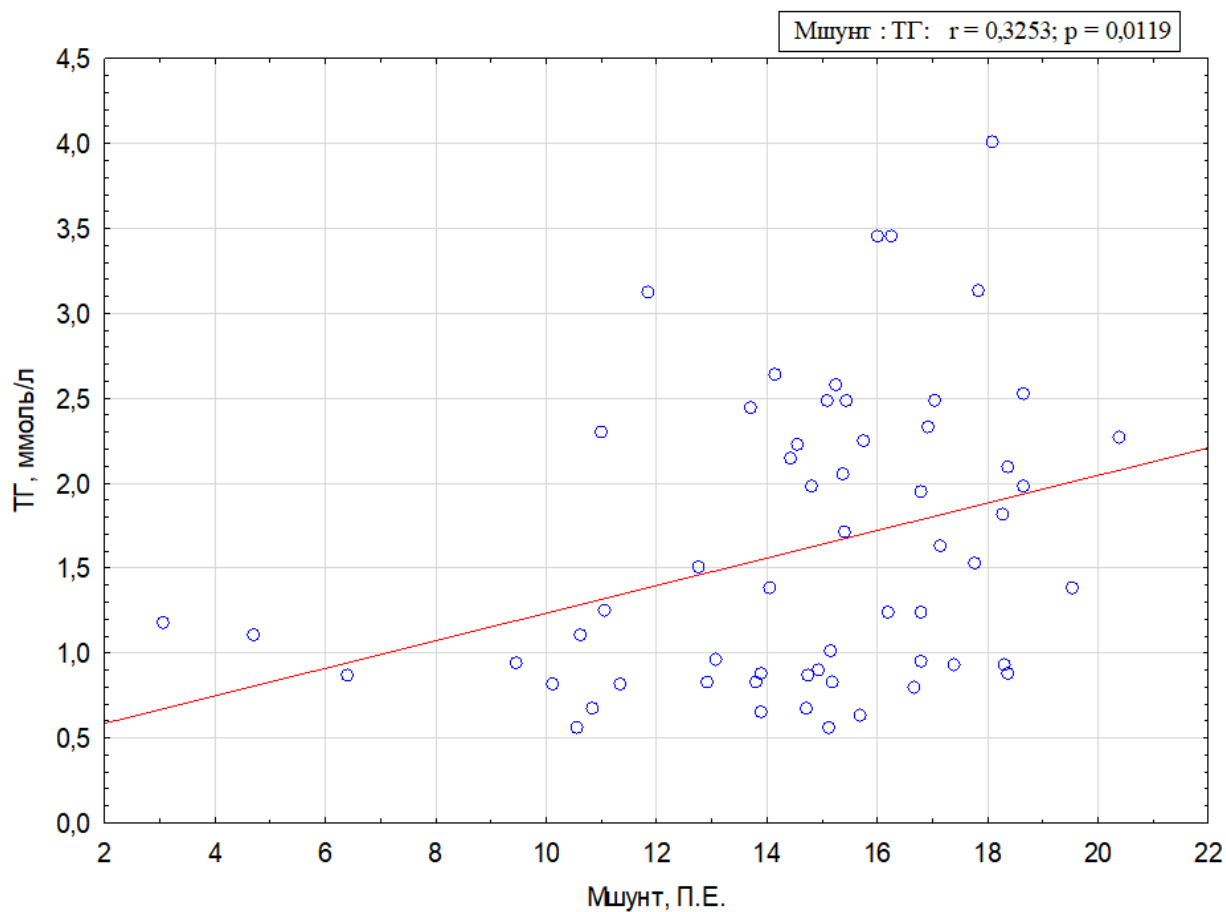


**Рисунок 22 – Диаграмма взаимосвязи между АЛТ и ПМ, Мшунг в области медиальной поверхности верхней трети голени**

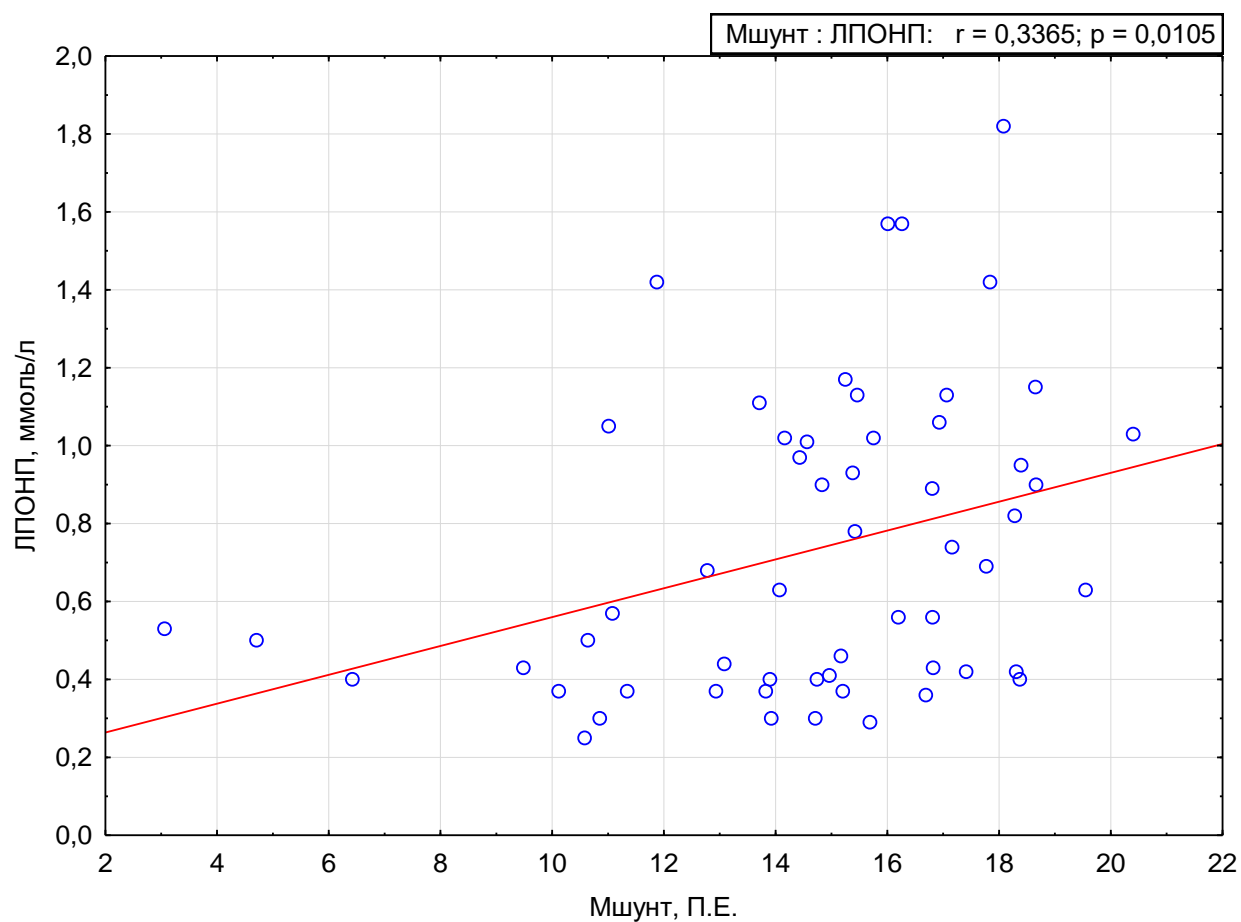


**Рисунок 23 – Диаграмма взаимосвязи между АЧТВ и ПМ в области медиальной поверхности верхней трети голени**

В процессе анализа взаимосвязи показателей МКЦ и параметров липидного спектра обнаружались положительные корреляции Мшунт с уровнем ТГ и липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП) (Рисунок 24 и Рисунок 25).

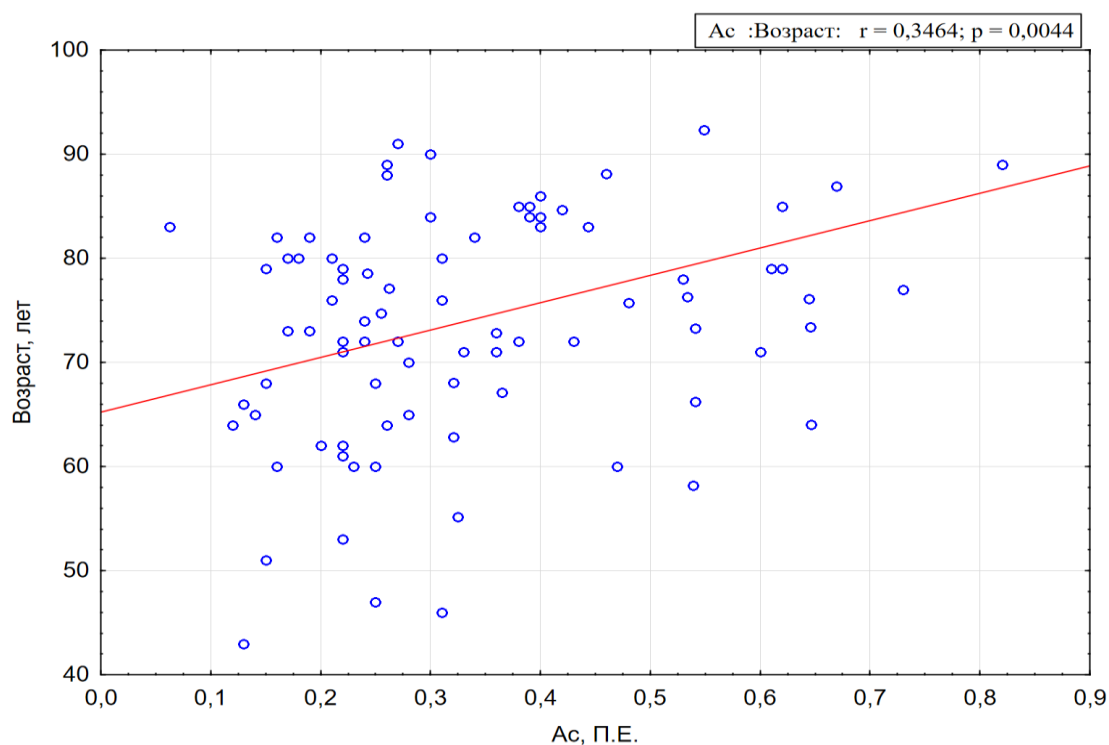


**Рисунок 24 – Диаграмма взаимосвязи между ТГ и Мшунт в области дистальной фаланги третьего пальца руки**



**Рисунок 25 – Диаграмма взаимосвязи между ЛПОHP и Мшунт в области дистальной фаланги третьего пальца руки**

Так же корреляционный анализ выявил увеличение  $A_c$  с возрастом, что представлено на Рисунке 26.



**Рисунок 26 – Диаграмма взаимосвязи между  $A_c$ , определенным в области дистальной фаланги третьего пальца руки, и возрастом**

### **3.11 Взаимосвязь показателей МКЦ и параметров центральной гемодинамики**

#### **3.11.1 Взаимосвязь показателей МКЦ на дистальной фаланге третьего пальца кисти и параметров центральной гемодинамики**

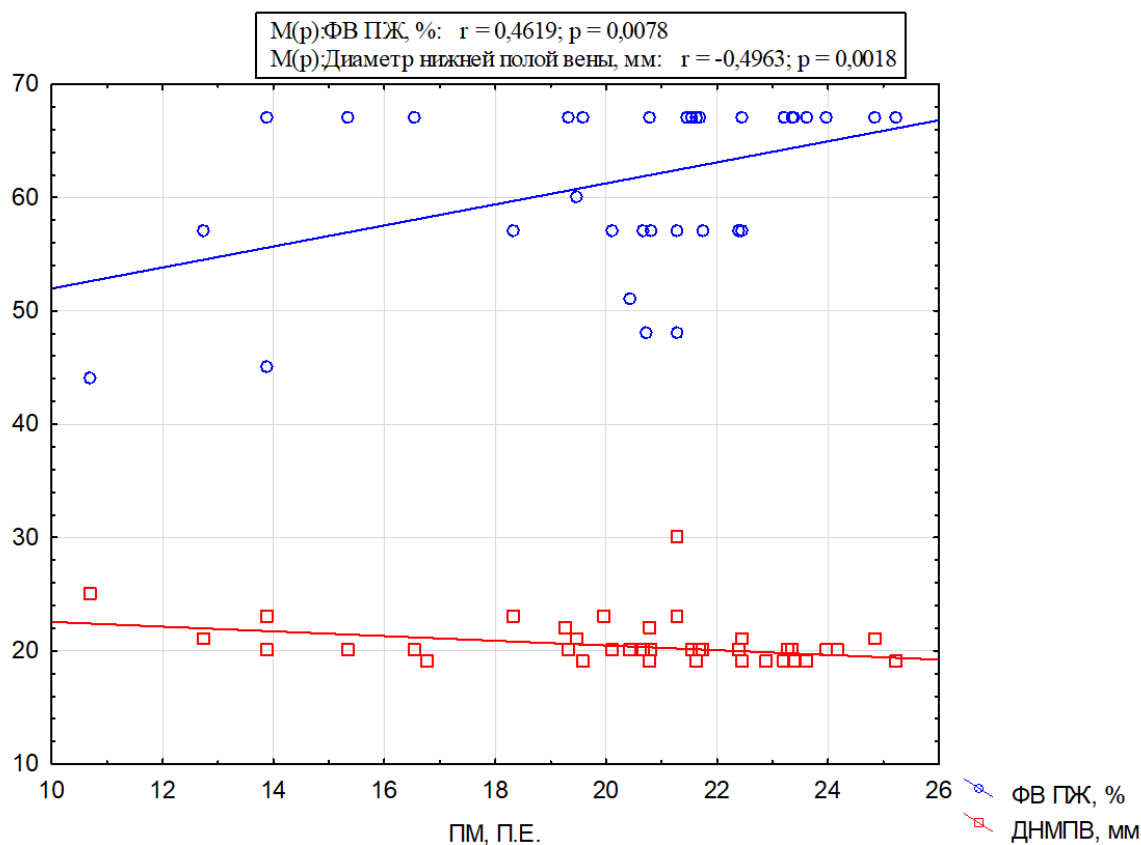
При анализе корреляций показателей МКЦ в области дистальной фаланги третьего пальца руки и показателей ЭХО-КГ были выявлены корреляционные связи разной силы, что представлено в Таблице 12.

**Таблица 12 - Коэффициенты корреляции компонентов частотного спектра показателей микроциркуляции на дистальной фаланге третьего пальца кисти и показателей внутрисердечной гемодинамики у больных с ХСН**

Показатель	Пациенты с ХСН (n=80)									
	ПМ	Мнугр	Мшунт	$\sigma$	Кv	Ac	Ад	Am	Ан	Аэ
ФВ ЛЖ, %	0,224	0,169	0,133	-0,047	-0,106	0,082	0,097	0,137	0,036	0,061
КДР ЛЖ, мм	-0,207	<b>-0,326*</b>	0,020	0,107	0,170	0,098	-0,081	-0,206	0,020	-0,067
КСР ЛЖ, мм	-0,101	-0,195	0,110	0,007	0,070	-0,036	-0,089	-0,272	-0,099	-0,128
КДО ЛЖ, мл	-0,096	-0,214	-0,040	-0,088	-0,019	-0,010	-0,139	-0,269	-0,195	-0,021
КСО ЛЖ, мл	-0,092	-0,275	0,049	-0,151	-0,093	-0,057	-0,199	<b>-0,436*</b>	-0,267	-0,188
МЖП, мм	0,066	-0,052	-0,093	-0,029	0,017	0,027	-0,101	-0,049	-0,048	-0,108
ЗСЛЖ, мм	-0,135	-0,088	-0,278	0,216	0,299	0,157	0,1019	0,029	0,062	0,011
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	-0,0049	-0,243	0,083	0,08	0,086	0,109	-0,283	-0,299	-0,156	-0,146
УО, мл	0,121	0,139	0,043	0,028	0,015	0,124	0,227	<b>0,366*</b>	0,20	0,24
ММ, г	0,0054	-0,285	0,042	0,10	0,126	0,146	-0,205	-0,281	-0,061	-0,105
СДЛА, мм рт.ст.	-0,139	0,044	-0,027	0,211	0,254	0,083	0,176	0,094	0,105	0,012
ДЛА, мм	0,048	-0,080	0,040	0,073	0,100	0,098	0,117	-0,089	-0,051	-0,195
Диаметр НПВ	<b>-0,496*</b>	-0,184	-0,270	-0,088	0,0493	0,068	0,071	-0,046	-0,146	-0,136
ФВ ПЖ, %	<b>0,461*</b>	0,113	0,307	-0,173	-0,330	-0,093	-0,063	-0,170	-0,133	-0,153

Примечание: \* – значимые ( $p < 0,05$ ) коэффициенты корреляции Спирмена

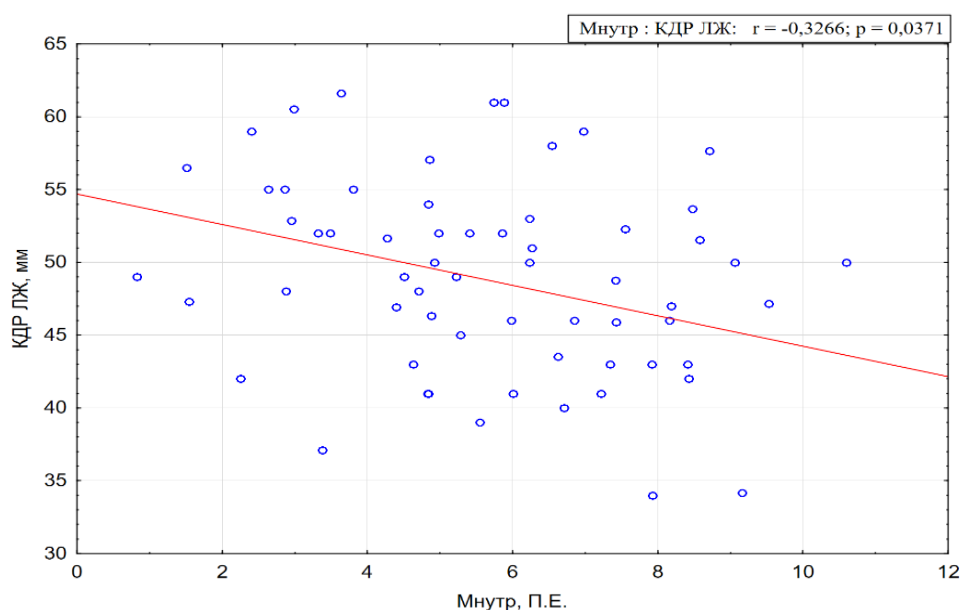
В частности, выявлены значимые отрицательные корреляционные связи ПМ с диаметром нижней полой вены (НПВ) и положительные с фракцией выброса правого желудочка (ФВ ПЖ) (Рисунок 27).



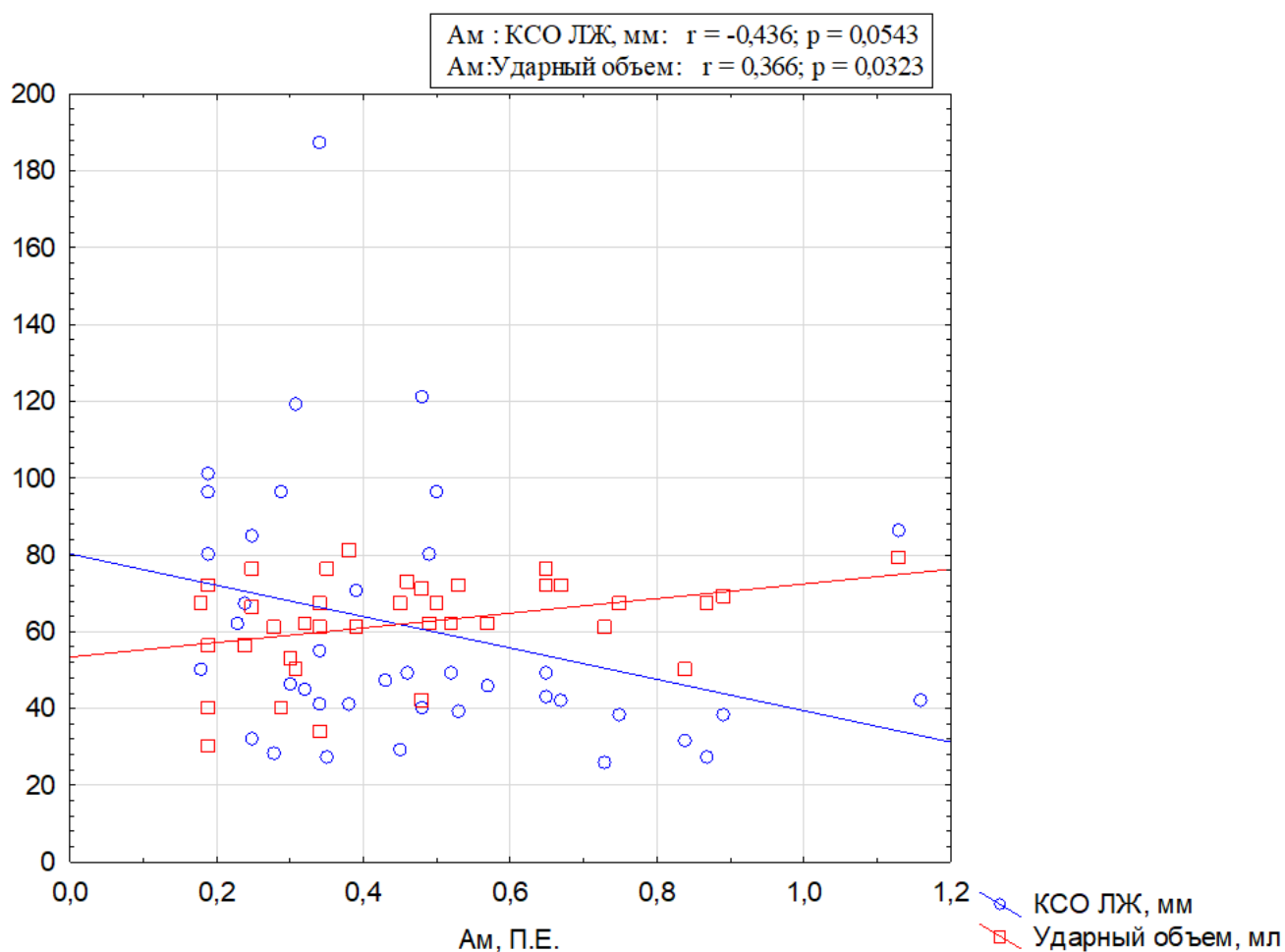
**Рисунок 27 – Диаграмма взаимосвязи между ПМ с диаметром НПВ и ФВ ПЖ в области дистальной фаланги третьего пальца руки**

Выявлены значимые корреляционные связи  $M_{\text{внутр}}$  с КДР ЛЖ (Рисунок 28) и  $A_m$  с КСО ЛЖ и ударным объемом (УО) ЛЖ (Рисунок 29).





**Рисунок 28 – Диаграмма взаимосвязи между Мнутр и КДР ЛЖ в области дистальной фаланги третьего пальца руки**



**Рисунок 29 – Диаграмма взаимосвязи между Ам с КСО ЛЖ и ударным объёмом ЛЖ области дистальной фаланги третьего пальца руки**

Наличие корреляционных взаимосвязей между показателями внутрисердечной гемодинамики левого и правого желудочков и параметров микроциркуляции можно рассматривать как подтверждение единого процесса ремоделирования, протекающего на различных структурных уровнях ССС.

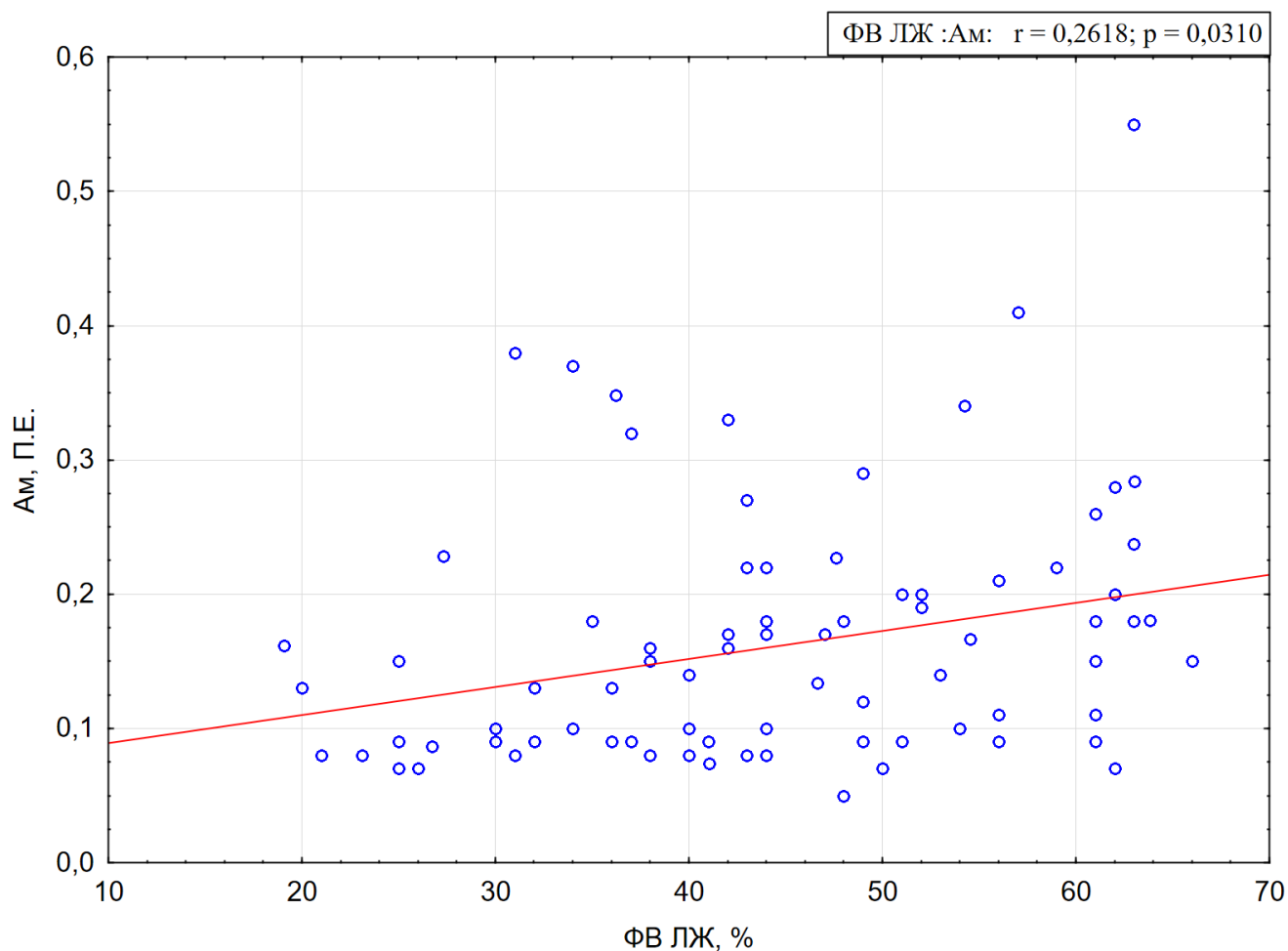
### **3.11.2 Взаимосвязь показателей МКЦ на медиальной поверхности верхней трети голени и параметров центральной гемодинамики**

Проведение корреляционного анализа с использованием метода Спирмена позволило выявить взаимосвязи между отдельными показателями микроциркуляции на медиальной поверхности верхней трети голени и данными ЭхоКГ, что представлено в Таблице 13 и на рисунке 30.

**Таблица 13 - Коэффициенты корреляции компонентов частотного спектра показателей МКЦ медиальной поверхности верхней трети голени и показателей внутрисердечной гемодинамики у больных с ХСН**

Спирмена Примечание: \* – значимые ( $p < 0,05$ ) коэффициенты корреляции

Показатель	Пациенты с ХСН (n=80)							
	ПМ	$\sigma$	Kv	Ac	Ад	Am	Ан	Аэ
ФВ ЛЖ, %	0,237	0,119	0,083	0,049	0,075	<b>0,351*</b>	0,203	0,167
КДР ЛЖ, мм	<b>-0,349*</b>	-0,226	-0,120	-0,077	-0,174	<b>-0,492*</b>	-0,039	0,106
КСР ЛЖ, мм	-0,179	-0,224	0,152	-0,09	-0,175	<b>-0,474*</b>	-0,141	0,002
КДО ЛЖ, мл	<b>-0,354*</b>	-0,276	-0,410	<b>-0,492*</b>	<b>-0,453*</b>	<b>-0,544*</b>	-0,077	-0,003
КСО ЛЖ, мл	<b>-0,384*</b>	-0,209	-0,012	-0,156	-0,266	<b>-0,449*</b>	-0,111	-0,073
МЖП, мм	-0,147	<b>-0,424*</b>	<b>-0,382*</b>	<b>-0,445*</b>	-0,260	-0,264	-0,042	-0,178
ЗСЛЖ, мм	0,083	-0,206	<b>-0,338*</b>	-0,139	-0,026	-0,068	0,015	-0,082
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	<b>-0,340*</b>	<b>-0,347*</b>	-0,119	-0,174	-0,299	<b>-0,407*</b>	-0,078	-0,122
ММ, г	<b>-0,410*</b>	<b>-0,447*</b>	-0,264	-0,239	<b>-0,322*</b>	<b>-0,492*</b>	-0,098	-0,126
СДЛА, мм рт.ст.	-0,031	<b>-0,394*</b>	0,077	0,232	<b>0,427*</b>	0,182	0,004	0,031
ДЛА, мм	-0,234	-0,196	-0,172	-0,042	-0,195	-0,132	-0,164	0,090
Диаметр НПВ	0,060	-0,020	-0,112	0,100	0,044	-0,140	-0,102	0,030
ФВ ПЖ, %	-0,043	0,019	0,019	-0,048	-0,187	0,060	0,067	-0,113



**Рисунок 30 - Корреляционная связь Ам и ФВ ЛЖ, %**

Наибольшее количество значимых корреляционных взаимосвязей было выявлено между показателями внутрисердечной гемодинамики и миогенными компонентами частотного спектра показателей регуляции МКЦ. В частности, отмечены значимые обратные корреляции Ам и систолических, диастолических объемных показателей и прямая корреляция Ам и ФВ ЛЖ.

Следует отметить, что взаимосвязей между показателями внутрисердечной гемодинамики, эндотелиальным (Аэ) и нейрогенным (Ан) частотными диапазонами регуляции МКЦ выявлено не было, что указывает на относительную независимость микроциркуляторных регуляторных компонентов от параметров центральной гемодинамики.

При сравнении данных корреляционного анализа показателей МКЦ в двух областях (голень и дистальная фаланга кисти) с данными ЭХО-КГ большее

количество взаимосвязей и более выраженная сила взаимосвязей была выявлена у показателей МКЦ в области голени.

### **3.12 Взаимосвязь показателей МКЦ на медиальной поверхности верхней трети голени и дистальной фаланге третьего пальца кисти**

Сравнительный анализ состояния микрогемодинамики на медиальной поверхности верхней трети голени и на дистальной фаланге третьего пальца кисти показал достоверные различия во всех 3 группах по всем показателям регионарного кровообращения ( $p < 0,05$ ), что представлено в Таблицах 14, 15, 16. Корреляционный анализ показателей МКЦ с использованием метода Спирмена позволил выявить однонаправленные положительные взаимосвязи активных и пассивных факторов регуляции на дистальной фаланге третьего пальца кисти и данными, полученными на медиальной поверхности верхней трети голени, что представлено в Таблице 17.

**Таблица 14 - Сравнение параметров МКЦ на дистальной фаланге третьего пальца кисти и на медиальной поверхности верхней трети голени у больных ХСНсФВ**

Показатель	Пациенты СНсФВ (1 группа) n=27		p
	Рука	Голень	
ПМ, П.Е.	22,04 [20,1; 24,6]	7,38 [6,53; 8,76]	<0,05
Мнутр	6,01 [4,83; 7,24]	1,74 [1,27; 2,5]	<0,05
Мшунт	16,69 [14,43; 17,77]	5,54 [4,31; 6,84]	<0,05
σ, П.Е.	5,32 [4,07; 7,04]	7,17 [5,58; 9,85]	<0,05
Кv, П.Е.	1,16 [0,95; 1,71]	0,48 [0,34; 0,77]	<0,05
Аэ, П.Е.	0,36 [0,26; 0,52]	0,11 [0,06; 0,15]	<0,05
Ан, П.Е.	0,46 [0,30; 0,66]	0,13 [0,10; 0,22]	<0,05
Ам, П.Е.	0,43 [0,30; 0,61]	0,18 [0,10; 0,21]	<0,05
Ад, П.Е.	0,34 [0,30; 0,51]	0,15 [0,12; 0,19]	<0,05
Ас, П.Е.	0,62 [0,51; 0,83]	0,25 [0,22; 0,38]	<0,05

**Таблица 15 - Сравнение параметров МКЦ на дистальной фаланге третьего пальца кисти и на медиальной поверхности верхней трети голени у больных ХСНпФВ**

Показатель	Пациенты СНпрФВ (2 группа) n=25		p
	Рука	Голень	
ПМ, П.Е.	20,26 [16,5; 1,92]	8 [6,34; 8,64]	<0,05
Мнугр	5,75 [4,61; 7,28]	2.18 [1.52; 2.45]	<0,05
Мшунт	13,19 [10,86; 16,05]	5.21 [4.72; 6.03]	<0,05
σ, П.Е.	7,63 [5,2; 13,03]	5,36 [4,52; 6,26]	<0,05
Кv, П.Е.	1,50 [0,05; 1,81]	0,42 [0,30; 0,57]	<0,05
Аэ, П.Е.	0,43 [0,17; 0,61]	0,07 [0,05; 0,08]	<0,05
Ан, П.Е.	0,50 [0,33; 0,77]	0,11 [0,05; 0,15]	<0,05
Ам, П.Е.	0,49 [0,35; 0,74]	0,15 [0,09; 0,18]	<0,05
Ад, П.Е.	0,44 [0,34; 0,50]	0,14 [0,12; 0,21]	<0,05
Ас, П.Е.	0,51 [0,40; 0,83]	0,21 [0,17; 0,29]	<0,05

**Таблица 16 Сравнение параметров МКЦ на дистальной фаланге третьего пальца кисти и на медиальной поверхности верхней трети голени у больных ХСНнФВ**

Показатель	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 28		p
	Рука	Голень	
ПМ, П.Е.	20,78 [19,28; 22,47]	6,7 [6,00; 7,98]	<0,05
Мнугр	5,74 [3,81; 6,56]	1.47 [1.36; 2.06]	<0,05
Мшунт	15,15 [13,82; 16,2]	5.05 [4.45; 6.02]	<0,05
σ, П.Е.	6,2 [4,39; 12,24]	7,51 [5,42; 9,76]	<0,05
Кv, П.Е.	1,42 [0,94; 1,87]	0,48 [0,34; 0,72]	<0,05
Аэ, П.Е.	0,31 [0,17; 0,42]	0,075 [0,06; 0,11]	<0,05
Ан, П.Е.	0,48 [0,25; 0,63]	0,12 [0,08; 0,17]	<0,05
Ам, П.Е.	0,34 [0,25; 0,52]	0,10 [0,09; 0,15]	<0,05
Ад, П.Е.	0,35 [0,29; 0,50]	0,15 [0,11; 0,19]	<0,05
Ас, П.Е.	0,61 [0,48; 1,02]	0,27 [0,19; 0,39]	<0,05

**Таблица 17 - Коэффициенты корреляции компонентов частотного спектра показателей МКЦ в области медиальной поверхности верхней трети голени и в области дистальной фаланги третьего пальца кисти**

Показатель нога/рука	ПМ, П.Е.	Мнутр	Мшунт	$\sigma$ , П.Е.	Кv, П.Е.	Аэ, П.Е.	Ан, П.Е.	Ам, П.Е.	Ад, П.Е.	Ас, П.Е.
ПМ, П.Е.	0,065	0,232	0,041	- 0,030	- 0,090	0,0262	- 0,056	0,067	0,055	- 0,055
Мнутр	0,026	<b>0,434</b>	-0,090	- 0,026	- 0,055	0,0175	0,062	<b>0,263</b>	0,162	- <b>0,279</b>
Мшунт	0,079	0,066	0,120	- 0,036	- 0,082	-0,001	-0,10	-0,06	0,013	0,079
$\sigma$ , П.Е.	0,012	-0,005	0,048	0,052	0,091	-0,018	0,041	0,143	0,200	<b>0,273</b>
Кv, П.Е.	-0,014	-0,121	0,044	0,122	0,175	0,009	0,088	0,148	0,178	<b>0,400</b>
Аэ, П.Е.	0,0009	-0,062	0,075	0,086	0,085	0,122	0,105	0,098	0,195	<b>0,247</b>
Ан, П.Е.	-0,176	-0,071	-0,121	0,229	<b>0,261</b>	0,216	<b>0,309</b>	<b>0,345</b>	<b>0,354</b>	<b>0,355</b>
Ам, П.Е.	0,0005	<b>0,257</b>	-0,015	0,105	0,093	0,063	0,212	<b>0,406</b>	<b>0,402</b>	0,126
Ад, П.Е.	-0,029	0,158	-0,034	0,164	0,158	0,071	0,158	<b>0,286</b>	<b>0,308</b>	0,130
Ас, П.Е.	0,155	0,047	0,202	0,100	0,071	-0,111	0,011	0,108	<b>0,263</b>	<b>0,374</b>

На основании полученных данных можно сделать вывод, что несмотря на анатомические различия в строении капиллярного русла кожи дистальной фаланги пальцев кисти (изобилующего артериоло-венулярными анастомозами) и голени (где шунты практически отсутствуют), а также достоверные различия абсолютных значений параметров МКЦ, обусловленными описанными анатомическими и физиологическими особенностями, компенсаторные механизмы поддержания перфузии в разных анатомических регионах функционируют схожим образом, а следовательно, подчиняются единым регуляторным механизмам.

На основании анализа корреляционных взаимосвязей параметров микроциркуляции на верхних и нижних конечностях в качестве общих регуляторных механизмов поддержания постоянства микроциркуляции у пациентов с ХСН следует рассматривать пассивные факторы (Ас и Ад). Основным активным регуляторным механизмом, общим для сосудов микроциркуляторного русла как на верхней, так и на нижней конечности, вероятно, является мышечный компонент регуляторного спектра, обеспечивающий вазоконстрикцию прекапилляров и тем самым увеличивающий перфузионное давление.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Классические гистологические исследования капиллярного русла у больных с разными стадиями ХСН, проведенные отечественными патоморфологами еще в 1970-1980 гг [190, 193], показали разнонаправленный характер изменений кровенаполнения микроциркуляторного русла: наличие паретически расширенных артериол и прекапиллярных сфинктеров на фоне большого количества резко спазмированных артериол, возрастание количества шунтирующих капилляров и артериоловеноулярных анастомозов [190, 193]. В условиях измененной морфологии микроциркуляторного русла постоянство тканевой гемодинамики, лежащее в основе поддержания гомеостаза органов и тканей и организма в целом, осуществляется за счет функционирования целого ряда регуляторных систем [180], в связи с чем выбранный подход одновременной оценки состояния центральной гемодинамики и параметров МКЦ представляется предпочтительным для системного изучения взаимосвязей центральных и периферических компонентов регуляции тканевого кровотока [180, 181, 229, 230].

Вызывают интерес полученные в нашем исследовании данные о сохранении величин ПМ как на нижней, так и на верхней конечности, даже у пациентов со значительно сниженной систолической функцией миокарда ЛЖ [231, 232]. Аналогичные данные получены в работах Васильева А.П. и Стрельцовой Н.Н. (2020), показавших отсутствие значимых различий ПМ у пациентов с ИБС, с СД и без него [233]. В то же время у всех больных с ХСН, независимо от уровня ФВ, отмечено значимое снижение  $K_v$  на голенях по сравнению с группой контроля, что по аналогии с вариабельностью ритма сердца, можно расценивать как снижение вариабельности ПМ, свидетельствующее об уменьшении компенсаторных резервов микроциркуляторного русла у больных с ХСН.

Сохранение постоянства ПМ является важным внекардиальным адаптивным механизмом обеспечения тканевого метаболизма у больных даже с тяжелыми стадиями ХСН. Поддержание константы тканевой перфузии, не зависящее от величины сердечного выброса, осуществляется за счет множества

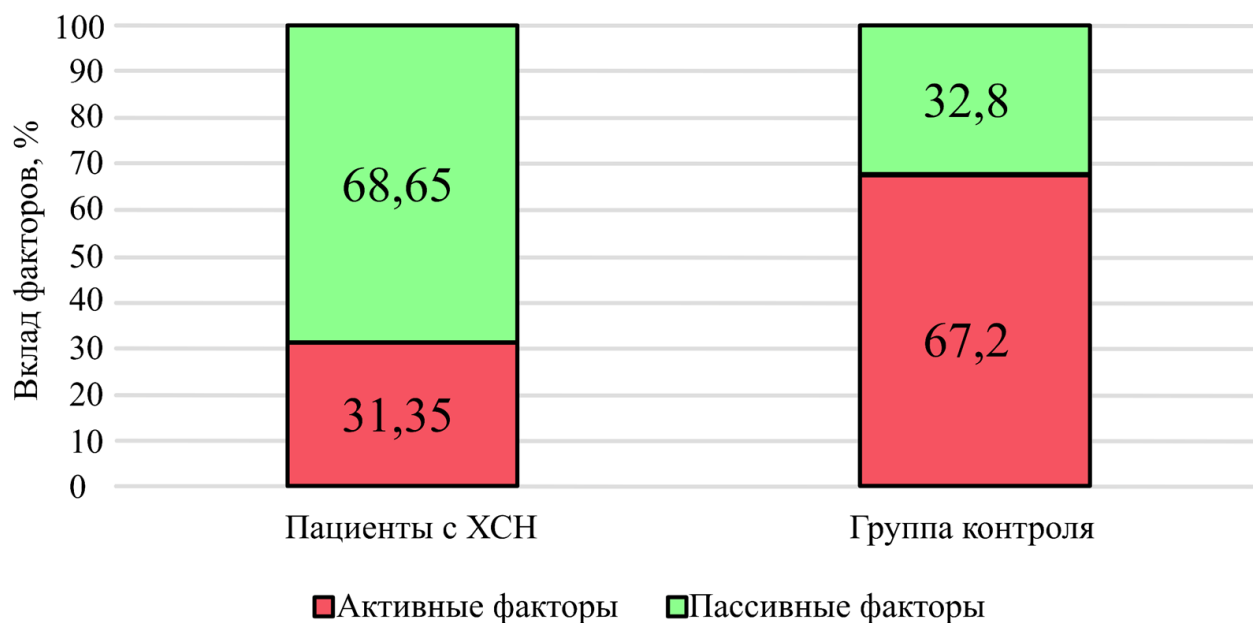


взаимодействующих систем, основной которых является совокупность ряда эндотелиальных факторов: эндотелинов, цитокинов, оксида азота и пр.

В нашей работе были получены корреляции ПМ на руках с ФВ ПЖ и диаметра НПВ, а также связь нутритивного компонента гемодинамики с КДР и КСО ЛЖ у всех пациентов с ХСН, что, по нашему мнению, отражают такие процессы, как уменьшение силы и скорости сокращения, недостаточное расслабление миокарда, нарушение процессов центральной и органотканевой гемодинамики, повышение давления в венозных сосудах и сердечных полостях по мере прогрессирования сердечной недостаточности [234].

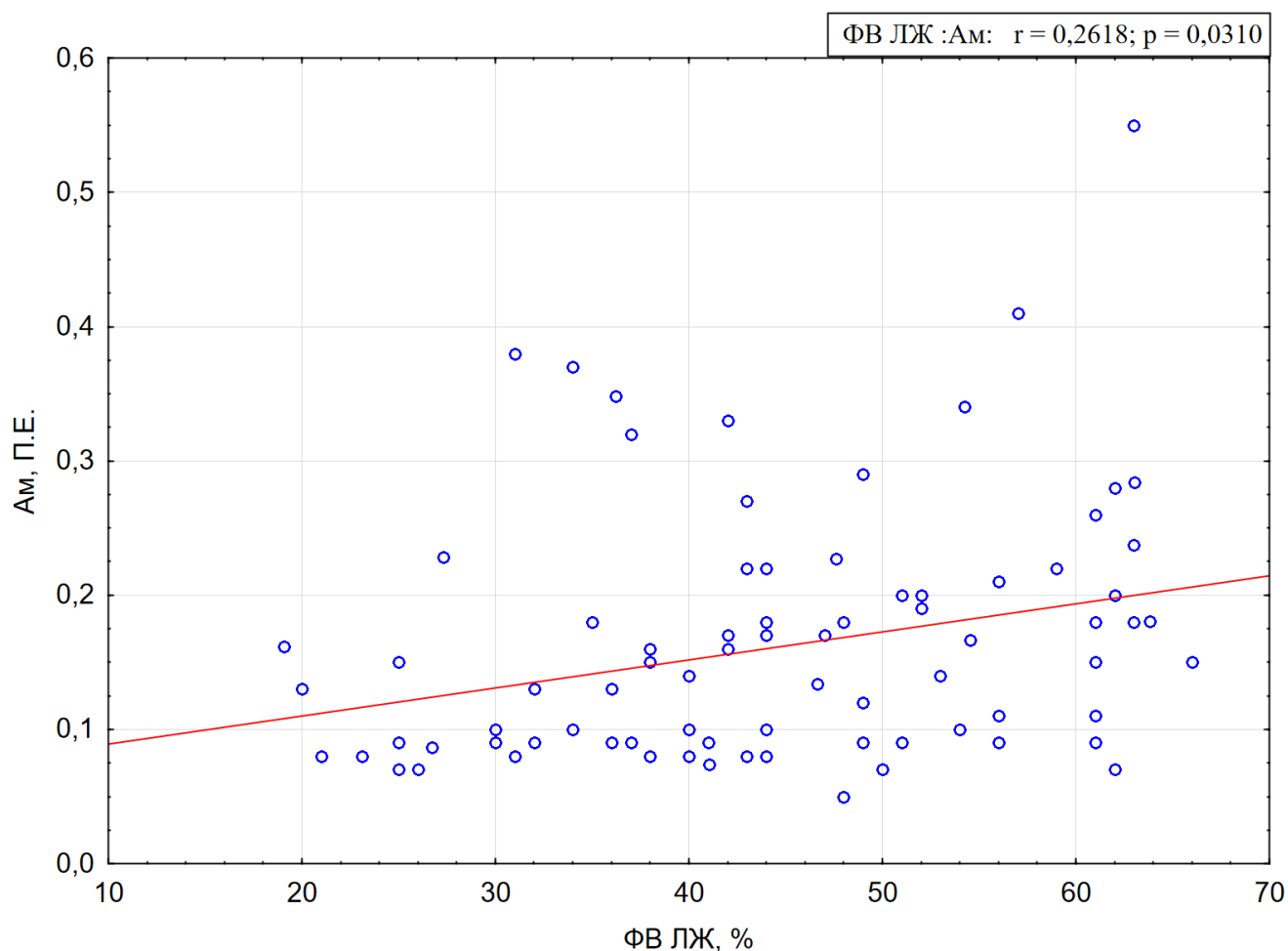
Значимое снижение вклада Аэ на голени частотного спектра регуляции МКЦ, наблюдаемое у больных с ХСН, по сравнению с группой контроля (4,9% vs 12,3%), можно рассматривать как проявление выраженной эндотелиальной дисфункции. Отсутствие корреляций между Аэ на голени и параметрами внутрисердечной гемодинамики представляется весьма логичным в связи с большей зависимостью этого регуляторного компонента частотного спектра от локальных нейрогормональных механизмов [235, 236, 237, 238]. Хорошо известна роль оксида азота, простациклина, некоторых интерлейкинов, кальцитонин-ген-родственного пептида, субстанции Р во влиянии на тонус сосудов микроциркуляторного русла [180, 223, 239].

В целом, у больных с ХСН наблюдалось обратное соотношение вклада активных и пассивных факторов регуляции МКЦ, достигающее 2:1 (рисунок 31).



**Рисунок 31 - Вклад активных и пассивных факторов регуляции, измеренных на медиальной поверхности голени у пациентов с ХСН и группой контроля**

В нашем исследовании не было обнаружено корреляций параметров внутрисердечной гемодинамики, Аэ и Ан частот регуляции МКЦ на голеньях. Напротив, миогенные (Ам) компоненты частотного спектра голеней имели наибольшее количество корреляционных связей как с систолическими, так и с диастолическими эхокардиографическими показателями. Прямая корреляция Ам и ФВ ЛЖ (Рисунок 32), обратные значимые корреляции Ам и размеров полостей сердца (Таблица 12) отражают единство ремоделирования ССС у больных с ХСН, включающего как концентрическую и эксцентрическую гипертрофию миокарда, так и гипертрофию, и гиалиноз периферических сосудов мышечного типа.



**Рисунок 32 - Корреляционная связь Ам и ФВ ЛЖ, %**

При анализе вклада амплитуд учитывалось, что значения нейрогенного и миогенного тонусов обратно пропорциональны амплитудам осцилляций соответствующего диапазона, поэтому снижение амплитуды колебаний отражает повышение активности соответствующего механизма модуляции кровотока и тонуса сосудистой стенки [204, 236].

Таким образом, снижение вклада миогенных колебаний в ЛДФ-грамме, традиционно трактуемое как признак спазмирования артериол и прекапиллярных сфинктеров [231, 240, 223], у больных с ХСН служит проявлением констрикции прекапиллярного сегмента микрососудистого русла, а выявленная обратная корреляция амплитуд миогенного диапазона регуляции МКЦ ЛДФ-граммы микрососудов кожи и показателей сократимости миокарда ЛЖ свидетельствует о повышении сосудистого тонуса на уровне прекапилляров и сфинктеров по мере снижения ФВ ЛЖ.

Принято считать, что спазмирование артериол и прекапилляров, а также извилистость и полнокровие посткапилляров и собирательных венул, выявляемые при морфологических исследованиях у больных с ХСН [193, 241], носят приспособительный характер и направлены на улучшение транскапиллярного обмена путем увеличения перфузионного давления [190, 195, 237]. Таким образом, выявленные в настоящем исследовании корреляционные взаимосвязи между Ам голень и ФВ ЛЖ, а также Ам голень и пальцев кистей рук с систолическими и диастолическими размерами и объемами ЛЖ (Таблица 11, Таблица 12) свидетельствуют о компенсаторном повышении мышечного тонуса прекапилляров при прогрессировании ХСН. Именно эти адаптивные реакции обеспечивают постоянство величины перфузии (ПМ) при ХСНсФВ [240, 242], однако при прогрессировании ХСН к нарастающему снижению скорости кровотока присоединяется увеличение гидростатического давления вследствие уменьшения венозного возврата, что ведет к формированию отечного синдрома [180, 193, 243, 244].

Ремоделирование периферических артерий среднего калибра, сопровождающее становление хронической недостаточности кровообращения у больных ИБС, было описано результатами гистологического исследования Флоры В.Г. и соавт. (1998). Выявленная авторами тесная достоверная корреляционная связь толщины комплекса интима-медиа с показателями толщины стенок ЛЖ, на материале, полученном от 34 пациентов, позволила сделать вывод о том, что нарастание тяжести недостаточности кровообращения сопровождается ремоделированием периферических сосудов, причем процесс ремоделирования «параллельно вовлекает миокард и мышечную оболочку периферических сосудов» [245]. Результаты представленного исследования, выявившие взаимосвязи между признаками миокардиальной и микроциркуляторной дисфункции, позволяют расширить представления об уровнях ремоделирования ССС у больных с разными клинико-морфологическими паттернами ХСН.

Известно, что развитие и прогрессирование ХСН происходит вместе с нарушением процессов регуляции МКЦ как на центральном, так и на

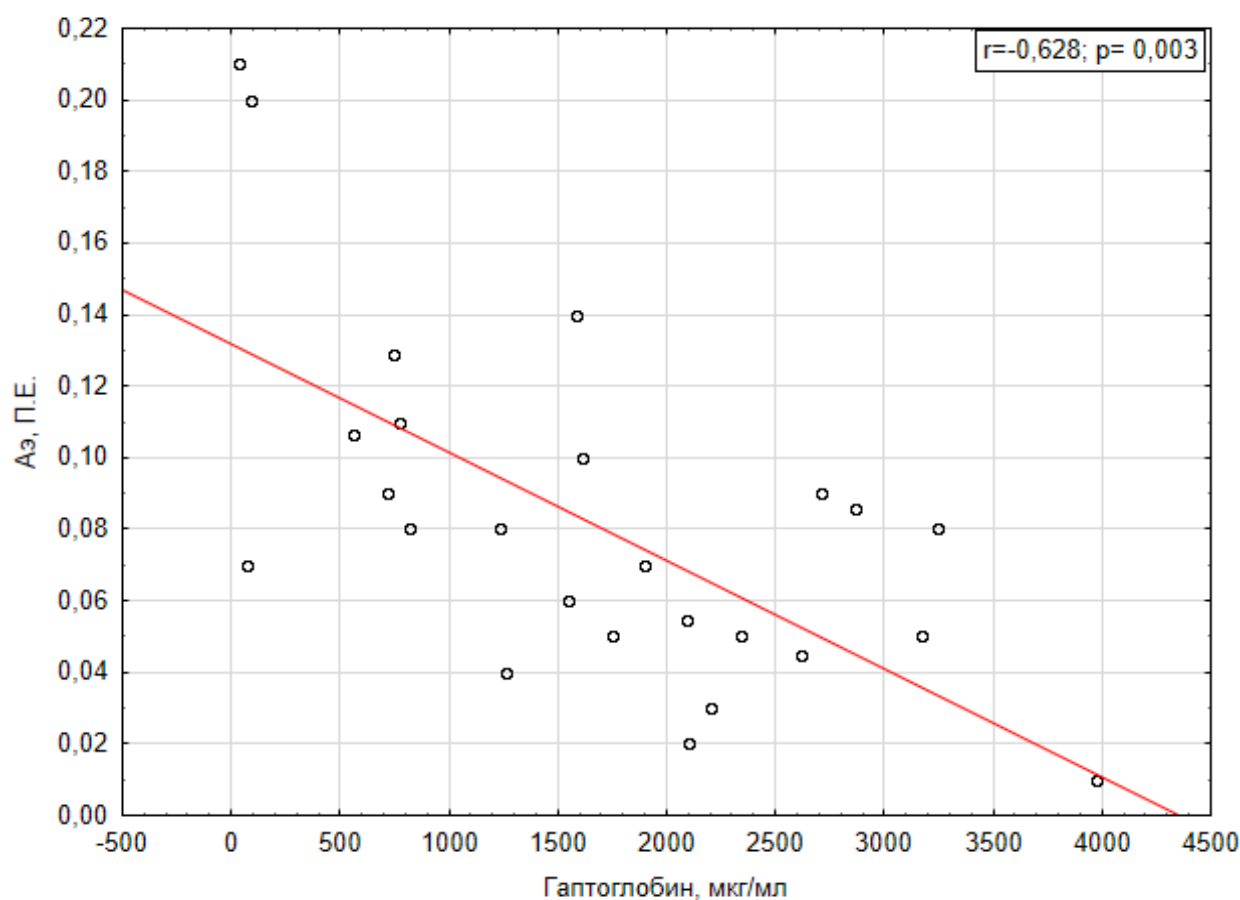
периферическом уровне [179, 180, 246], что ведет к изменению перфузии тканей и активации свободнорадикальных реакций, протекающих в том числе при участии острофазового белка гаптоглобина, которому присуще множество таких важных биологических эффектов, как связывание гемоглобина, защита клеток от токсичных радикалов, ингибирование действия оксида азота, предотвращение повреждения почек, стимуляция и поддержание ангиогенеза и иммуномодулирующий эффект [223, 236]. Предполагается, что гаптоглобин может играть заметную роль в прогрессировании ХСН, однако данные, касающиеся динамики данного биохимического показателя у больных с заболеваниями ССС, весьма противоречивы. Так, в крупном шведском популяционном исследовании в рамках «профилактического проекта Мальмё» на основании наблюдения за 6071 пациентом в течение более 22 лет было показано, что увеличение концентрации 5 острофазовых провоспалительных белков (фибриногена, церулоплазмينا, гаптоглобина, орозомукоида и альфа<sub>1</sub>-антитрипсина) ассоциировано с повышенным риском ИМ, инсульта и ХСН [247].

Напротив, В. Наас и соавторы указали на неблагоприятный прогностический эффект низкого уровня гаптоглобина у пациентов с ОИМ [241]. Lu D. Y. и соавторы (2019) по результатам наблюдения за 41 пациентом, госпитализированным с клиникой острой декомпенсированной сердечной недостаточности, показали, что снижение концентрации гаптоглобина в плазме крови  $<177,1$  нг/мл, обусловленное его связыванием с миоглобином, сопровождалось уменьшением выживаемости, особенно при его сочетании с более высокими значениями NT-proBNP [175]. Ни у одного из наших пациентов не было отмечено столь «экстремально» низких уровней плазменной концентрации изучаемого антиоксиданта.

В нашем исследовании наименьшие значения гаптоглобина наблюдались у больных со сниженной ФВ ЛЖ, которая сама по себе является предиктором более неблагоприятного прогноза при ХСН [179]. Известно, что уменьшение концентрации гаптоглобина негативно сказывается на его способности реализовывать антиоксидантную и противовоспалительную функцию [179, 114,

248], что опосредованно способствует накоплению активных форм кислорода в тканях, провоцирует развитие оксидативного стресса в клетках и выделения ими «алармина» интерлейкина-6, вызывающего вазоконстрикцию и способствующего прогрессированию полиорганных проявлений ХСН [175]. По механизму отрицательной обратной связи интерлейкин-6 индуцирует синтез гаптоглобина, реализующего свою антиоксидантную и противовоспалительную активность не только за счет связывания с токсичным свободным гемоглобином, но и через активацию Т-хелперов 1 и 2 типов, за счет чего достигается временная компенсация патологического процесса [249].

Учитывая эти данные, нами был выполнен линейный однофакторный анализ, по результатам которого была получена достоверная умеренной силы отрицательная связь уровней гаптоглобина и амплитуд эндотелиального частотного диапазона (Аэ) у больных ХСН с ФВ ЛЖ <50% (Рисунок 33).



**Рисунок 33 – Корреляция уровня гаптоглобина и Аэ при клинико-морфологическом паттерне ХСНпФВ**

Нами предложена формула прогнозируемого значения уровня гаптоглобина в зависимости от уровня амплитуд Аэ. В нашей модели именно эндотелий является той группой клеток, которая запускает каскад антиокислительных реакций, выполняющих протективную роль и замедляющих прогрессирование ХСН.

Следует отметить, что при остром повреждении миокарда или декомпенсации ХСН в кровь, наряду с гемоглобином, попадает и миоглобин, который также высокотоксичен при нахождении в свободном состоянии в плазме крови [250]. Конкурируя с гемоглобином эритроцитов за связывание с кислородом в легких и не выполняя функцию передачи кислорода тканям, свободный миоглобин ухудшает оксигенацию тканей и приводит к развитию тканевой гипоксии, усугубляя метаболические нарушения в тканях [251, 116, 159, 248] и, следовательно, исходно низкие концентрации гаптоглобина не могут обеспечить потребности в нем организма, что приводит к декомпенсации заболевания.

Полученные нами результаты согласуются с патогенетическими представлениями о функции гаптоглобина в организме. Так, минимальный уровень данного белка, определенный у наиболее клинически тяжелой группы больных ХСНнФВ, может говорить о декомпенсации процессов, связанных с истощением антиоксидантных буферов организма и высокой активности системного воспаления у пациентов с ХСН [159, 167], а также свидетельствует о снижении функции печени в рамках сердечно-печеночного синдрома [252] – одного из проявлений синдрома полиорганной недостаточности, характерной для терминальной стадии ХСН [179].

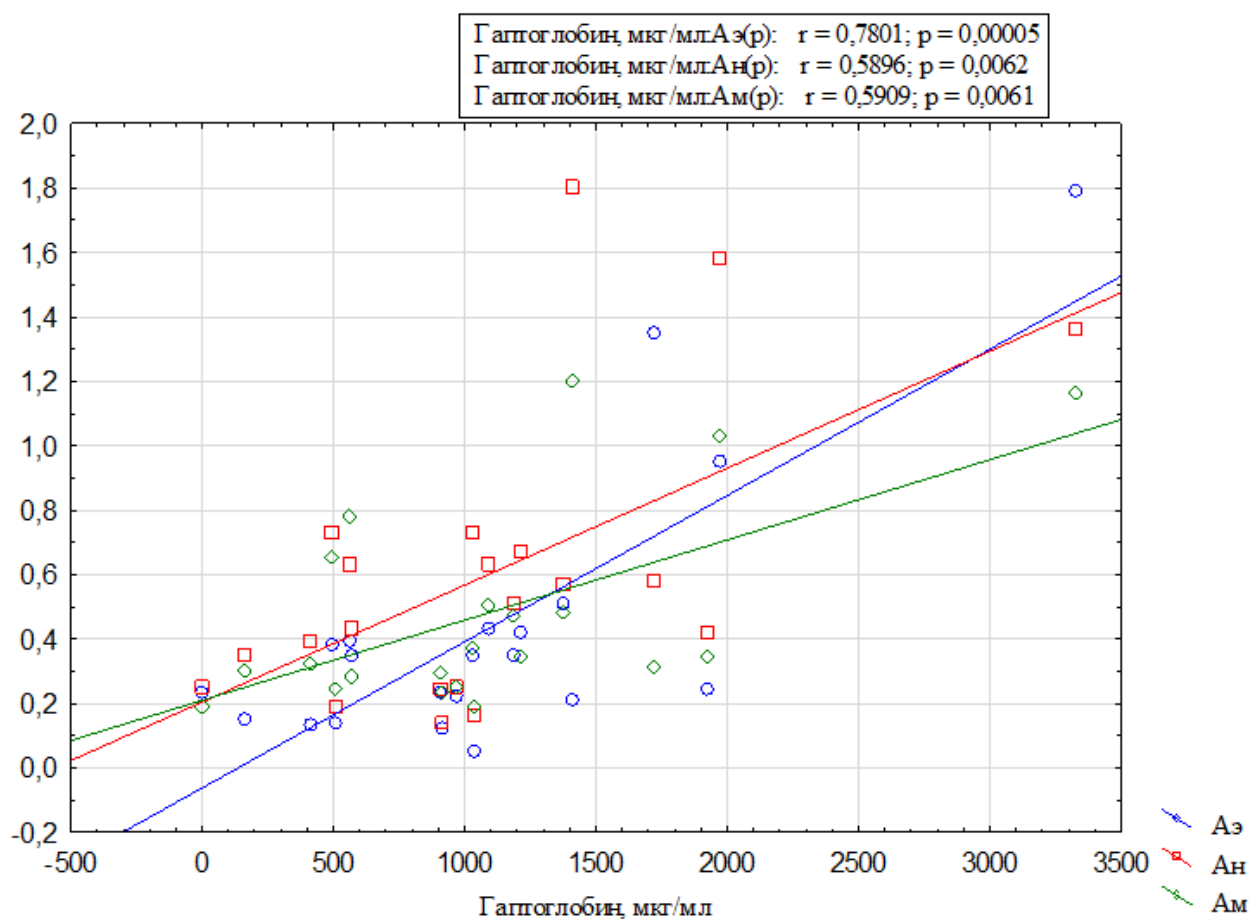
По нашему мнению, выявленная достоверная отрицательная связь между уровнем гаптоглобина и Аэ в группах со сниженной и промежуточной ФВ говорит об индукции синтеза гаптоглобина в ответ на развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, диагностируемой на основании снижения амплитуд Аэ у пациентов с ХСН при сравнении с группой контроля (Таблица 4). Известные работы М. Frimat и соавторов (2019), показавшие первичное повреждение именно эндотелия при перегрузке антиоксидантных систем [251], перекликаются с данными М. М. Alem (2019) и С. Zuchi с соавторами (2020), постулирующими

доминирующую роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ХСН и высказываемыми о возможностях ее немедикаментозной и фармакологической коррекции [254, 255].

Выявленная нами отрицательная взаимосвязь гаптоглобина с  $K_v$  и  $\sigma$  является признаком увеличения напряженности регуляторных систем и уменьшения резервов адаптации МКЦ по мере снижения концентрации гаптоглобина. Так, в группе ХСНпФВ при минимальном значении  $K_v$  отмечается максимальное значение уровня гаптоглобина, что может говорить о том, что реализация его органопротективной функции у этих больных [254, 256] достигает максимальных значений и не требует активной модуляции МКЦ для сохранения перфузии тканей. Rastogi A. и соавторы в своем исследовании выдвигают гипотезу, что группа пациентов с промежуточной ФВ неоднородна и непостоянна – пациенты с течением времени могут перемещаться как в группу с ХСНнФВ, так в группу ХСНсФВ [257], а, следовательно, пациенты с ХСНпФВ находятся в «точке бифуркации» с наивысшей напряженностью компенсаторных систем организма, определяющих их дальнейший прогноз.

Корреляционная связь гаптоглобина и активных факторов регуляции МКЦ (Рисунок 34) на верхних конечностях, скорее всего, связана с высокой антиоксидантной активностью гаптоглобина, так как у пациентов с ХСН в процессе развития болезни накапливаются активные метаболиты кислорода, что нарушает региональную микрососудистую регуляцию, преобладающими факторами становятся пассивные компоненты регуляции МКЦ.





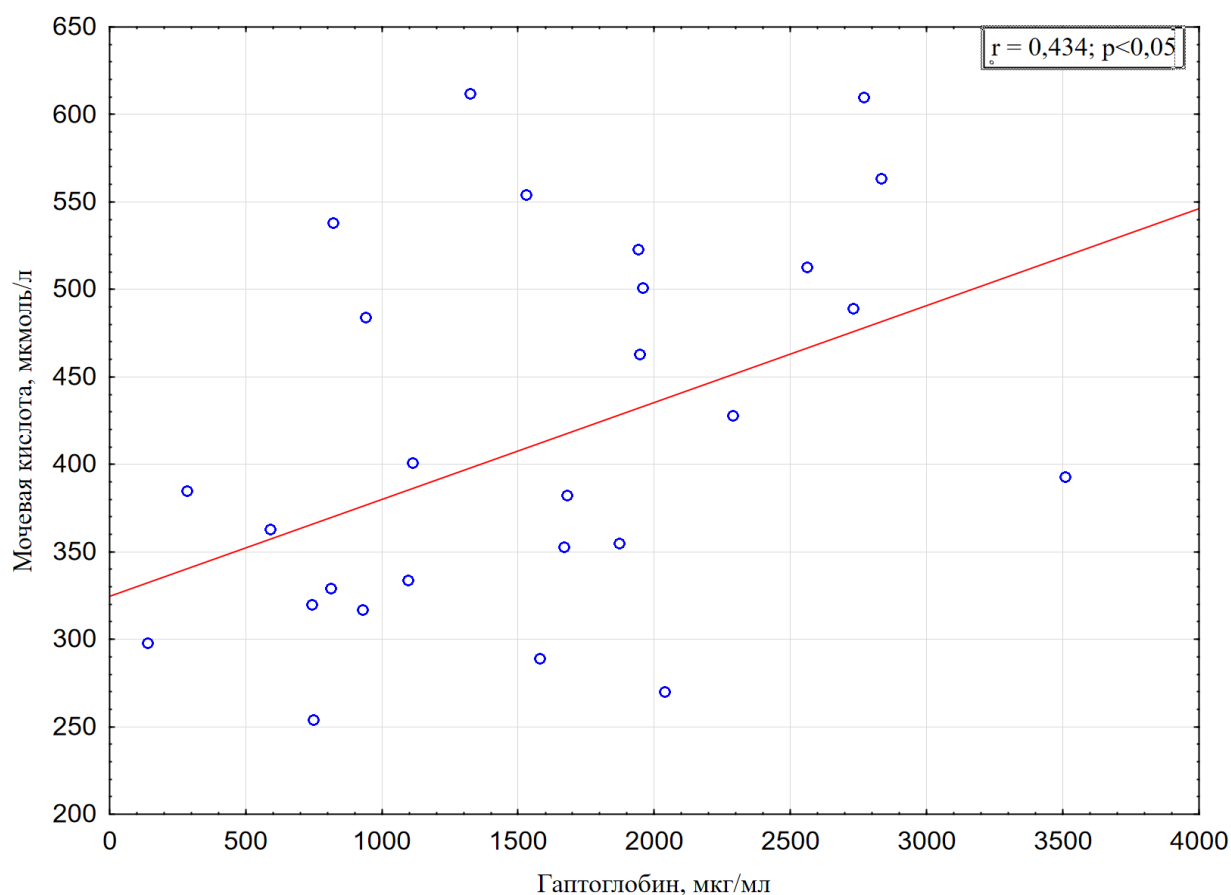
**Рисунок 34 – Диаграмма взаимосвязи гаптоглобина и активных факторов регуляции МКЦ на дистальной фаланге 3-го пальца руки**

Так, в своей работе И.А. Тихомирова и соавторы методом ЛДФ определяли основные показатели МКЦ у 46 пациентов с ХСН III ФК по NYHA и сравнили их с группой здоровых добровольцев. По результатам исследования был сделан вывод, что ряд компенсаторных механизмов МКЦ при ХСН в значительной степени нарушен или функционирует в недостаточной мере, что ведет к неэффективному удалению продуктов метаболизма и прогрессированию тяжести ХСН [258].

В работе Knaut M. с соавторами на 8 пациентах с терминальной формой ХСН основные показатели МКЦ оценивались при помощи капилляроскопии. По результатам этого исследования авторы пришли к выводу о наличии у этих пациентов комплексного нарушения периферического кровотока, которое

включает ослабление регуляторных механизмов с одновременным ухудшением гемореологических свойств крови [259].

Как известно, мочевая кислота совмещает в себе как антиоксидантные, так и прооксидантные свойства [260]. При этом реализация заложенного потенциала напрямую зависит от концентрации мочевой кислоты в плазме крови. При высоких концентрациях мочевая кислота участвует в перекислом окислении липидов, тогда как при ее сывороточном уровне менее 600 мкмоль/л преобладают антиоксидантные эффекты [261]. Этот феномен хорошо иллюстрирует полученная нами положительная корреляция гаптоглобина и мочевой кислоты в группе ХСНсФВ (Рисунок 35), что вероятно указывает на синергизм эффектов обоих антиоксидантов, тогда как в группах с ХСНпФВ и ХСНнФВ этот эффект пропал из-за разнонаправленного действия этих молекул.

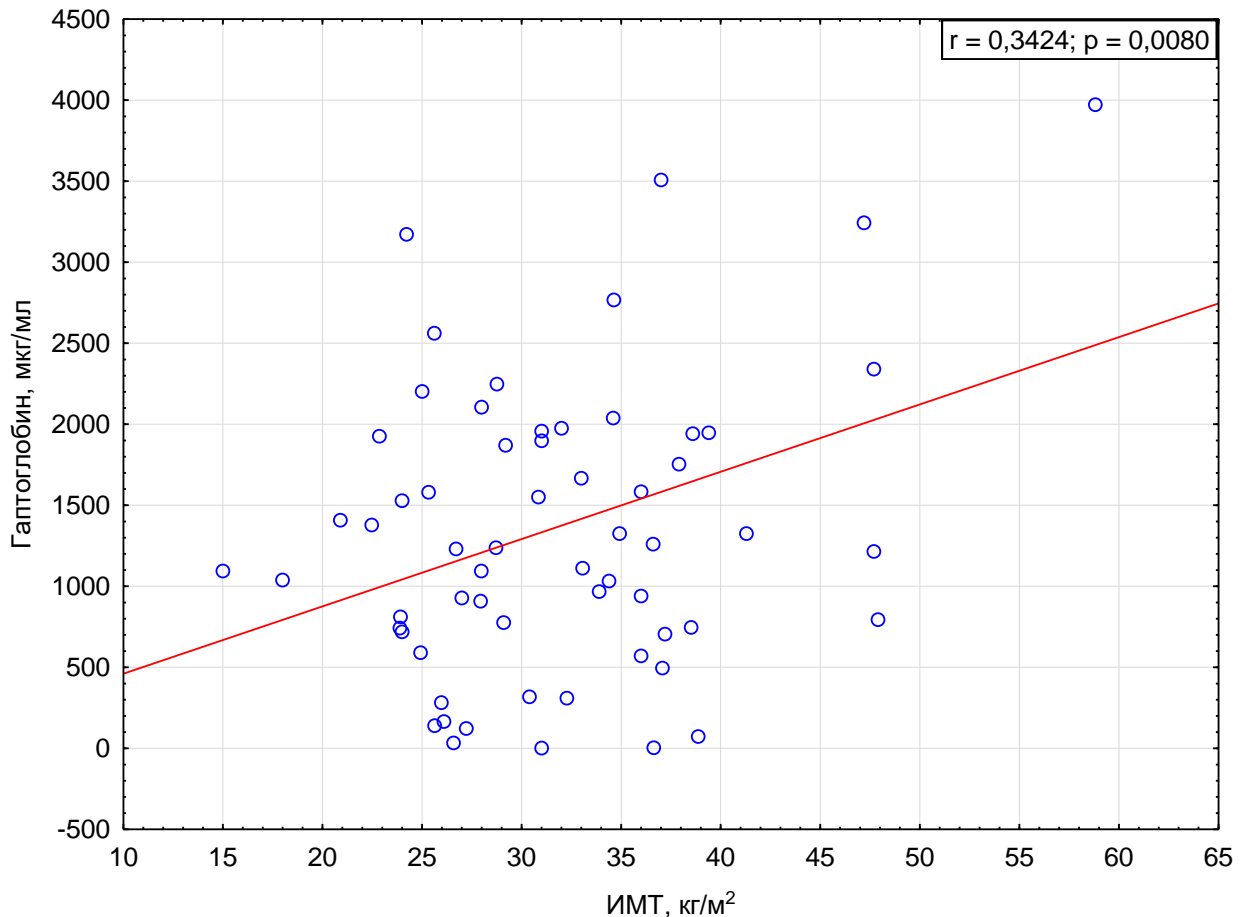


**Рисунок 35 – Диаграмма взаимосвязи гаптоглобина с мочевой кислотой в группе ХСНсФВ**

Концентрация гаптоглобина имеет тесную связь с воспалением как инфекционного, так и неинфекционного характера, что позволило исследователям отнести гаптоглобин к числу провоспалительных белков [12]. Данную теорию подтверждает полученная нами взаимосвязь СОЭ и гаптоглобина.

Оксидативный стресс является составным звеном острого и хронического кардиоренальных синдромов [262], которые в соответствии с кардиоренальным континуумом проявляются в виде нефропатии, а клинико-лабораторно - протеинурией [263]. Соответственно, чем менее выражено оксидативное воздействие, тем более сохранен клубочковый аппарат почек, что и было подтверждено результатами нашей работы - у больных ХСН с высокими уровнями гаптоглобина нефропатия в виде белка в моче не была выявлена.

Гаптоглобин экспрессируется адипоцитами и может накапливаться в жировой ткани и, таким образом, формировать депо, которое может быть использовано при необходимости увеличения активности антиоксидантных буферных систем, что было продемонстрировано, как в ряде исследований [264, 265, 266, 267], так и в нашей работе (Рисунок 36).



**Рисунок 36 – Диаграмма взаимосвязи гемоглобина и ИМТ у пациентов с ХСН во всех группах**

При этом значимые корреляции наблюдались во всей популяции пациентов с ХСН, независимо от фенотипа, определяемого по величине ФВ ЛЖ.

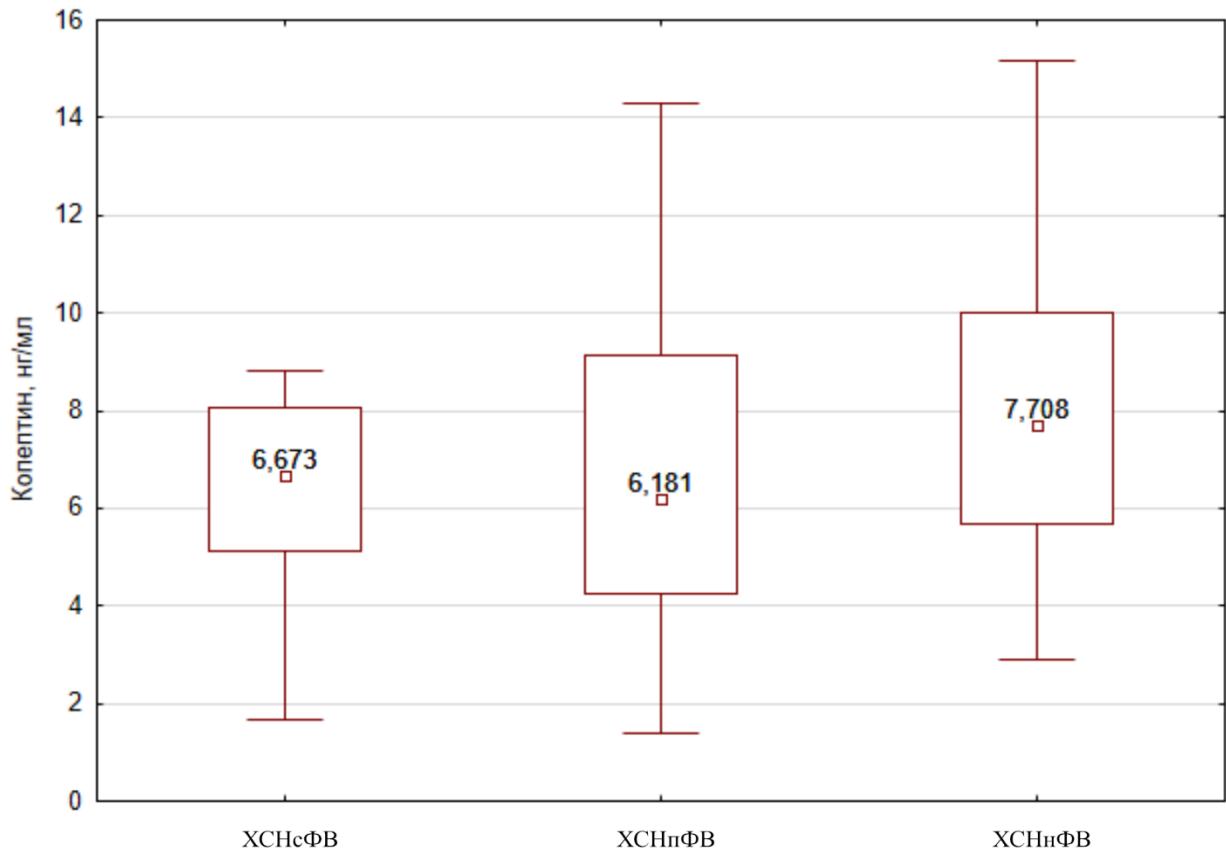
Предметом дискуссии остаётся связь копептина и тяжести ХСН, определяемая как по стадии и ФК, так и по величине ФВ ЛЖ. Несмотря на отдельные данные о том, что копептин положительно коррелирует с ФК сердечной недостаточности, наши данные и результаты ряда других работ показывают, что копептин скорее всего является независимым от ФВ предиктором смерти от ХСН. Так, в 90-дневном исследовании 457 пациентов с ХСН при сравнении концентраций NT-proBNP и копептина в плазме крови на фоне приема бета-адреноблокаторов, у пациентов была выявлена корреляция величины фракции выброса с уровнем NT-proBNP, но не с уровнем копептина [268].

К таким же выводам пришли исследователи при сравнении динамики

изменения концентрации копептина и NT-proBNP на фоне лечения лираглутидом. У пациентов с СД 2 типа лираглутид снижал NT-proBNP на 25% ( $P = 0.02$ ) по сравнению с плацебо и не оказывал влияния на копептин ( $P = 0.52$ ) [269].

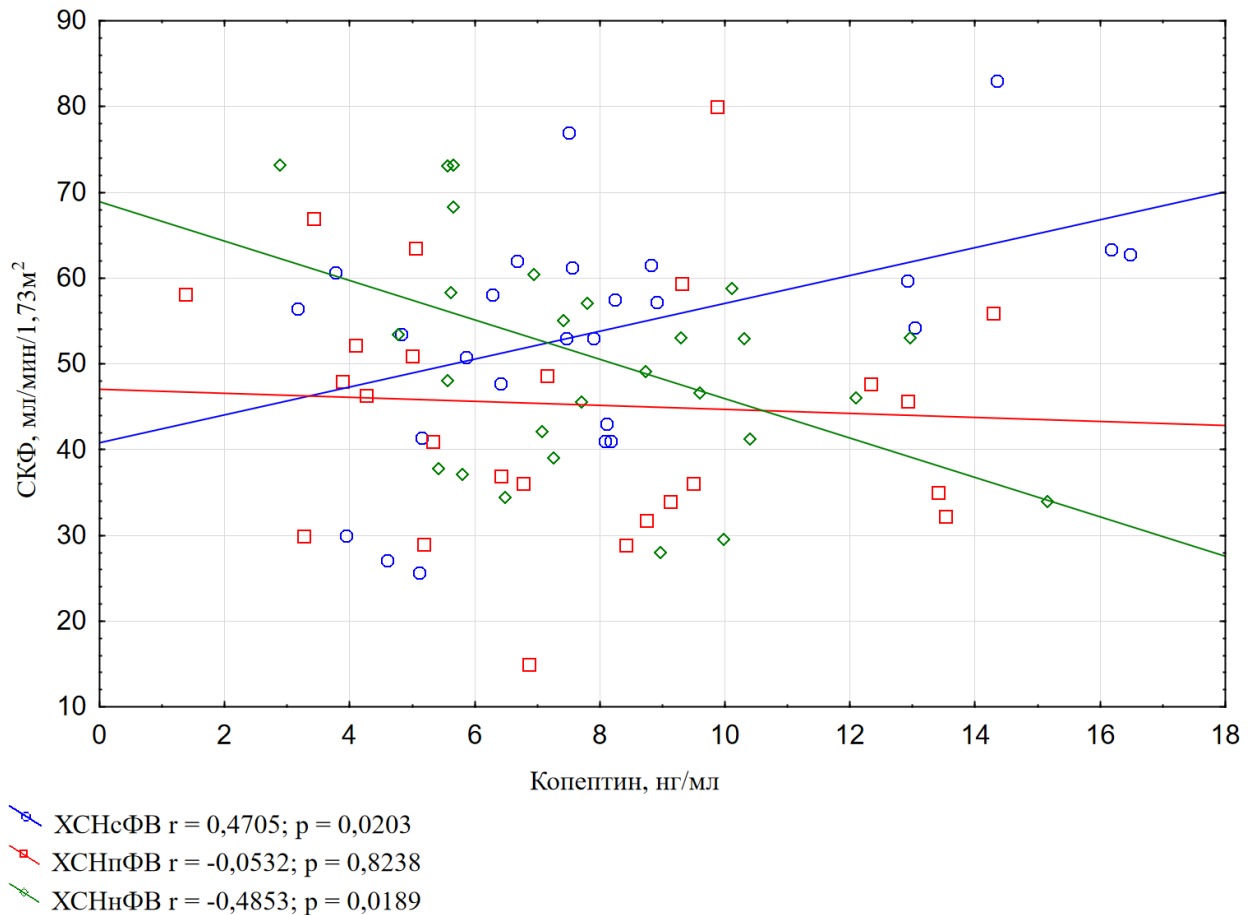
Гиперактивация нейрогормональной системы, первично имеющая компенсаторный характер [270], по мере прогрессирования ХСН ухудшает клиническую картину по механизму обратной связи, формируя порочный круг. Частным примером является нарастание концентрации NT-proBNP у пациентов с ХСН [271]. У наших пациентов наблюдалась аналогичная тенденция: при более высоких показателях ФВ ЛЖ регистрировались более низкие значения концентрации NT-proBNP, а в группе больных ХСНнФВ медианные значения NT-proBNP были максимальными.

Нами были обнаружены некоторые закономерности, вероятно, оказывающие влияние на уровни копептина у больных ХСН с разными значениями ФВ ЛЖ (Рисунок 37), что, по нашему мнению, играет важную патофизиологическую роль.



**Рисунок 37 - Уровни копептина в плазме крови в исследуемых группах**

Так в группе с ХСНсФВ умеренно отмечены высокие показатели концентрации копептина, а, следовательно, и вазопрессина, синтезируемого эквиволярно копептину. Положительная значимая корреляционная связь копептина и СКФ у пациентов ХСНсФВ, представленная на Рисунке 38, вероятно служит отражением стимулирующего влияния вазопрессина на фильтрационную функцию почек, проявляющегося увеличением СКФ.



**Рисунок 38 – Диаграмма взаимосвязи копептина и СКФ у пациентов ХСНсФВ, ХСНпФВ, ХСНнФВ**

СКФ - это показатель, который позволяет с высокой точностью дать оценку эффективности выделительной функции почек [272]. В свою очередь, полученные нами взаимосвязи пассивных факторов регуляции МКЦ с СКФ говорят о развитии компенсаторных микрососудистых реакций в организме по мере ухудшения почечной функции у пациентов и косвенно свидетельствуют о нарушениях, развивающихся в центральной гемодинамике в рамках хронического кардиоренального синдрома [273].

В группе с ХСНпФВ увеличение концентрации копептина не оказывало существенного влияния на почечную фильтрацию, а в группе ХСНнФВ действие копептина было негативным - СКФ уменьшалась.

Наши результаты также соответствуют результатам крупного когортного популяционного исследования, включавшего 16374 пациента с ХБП, по

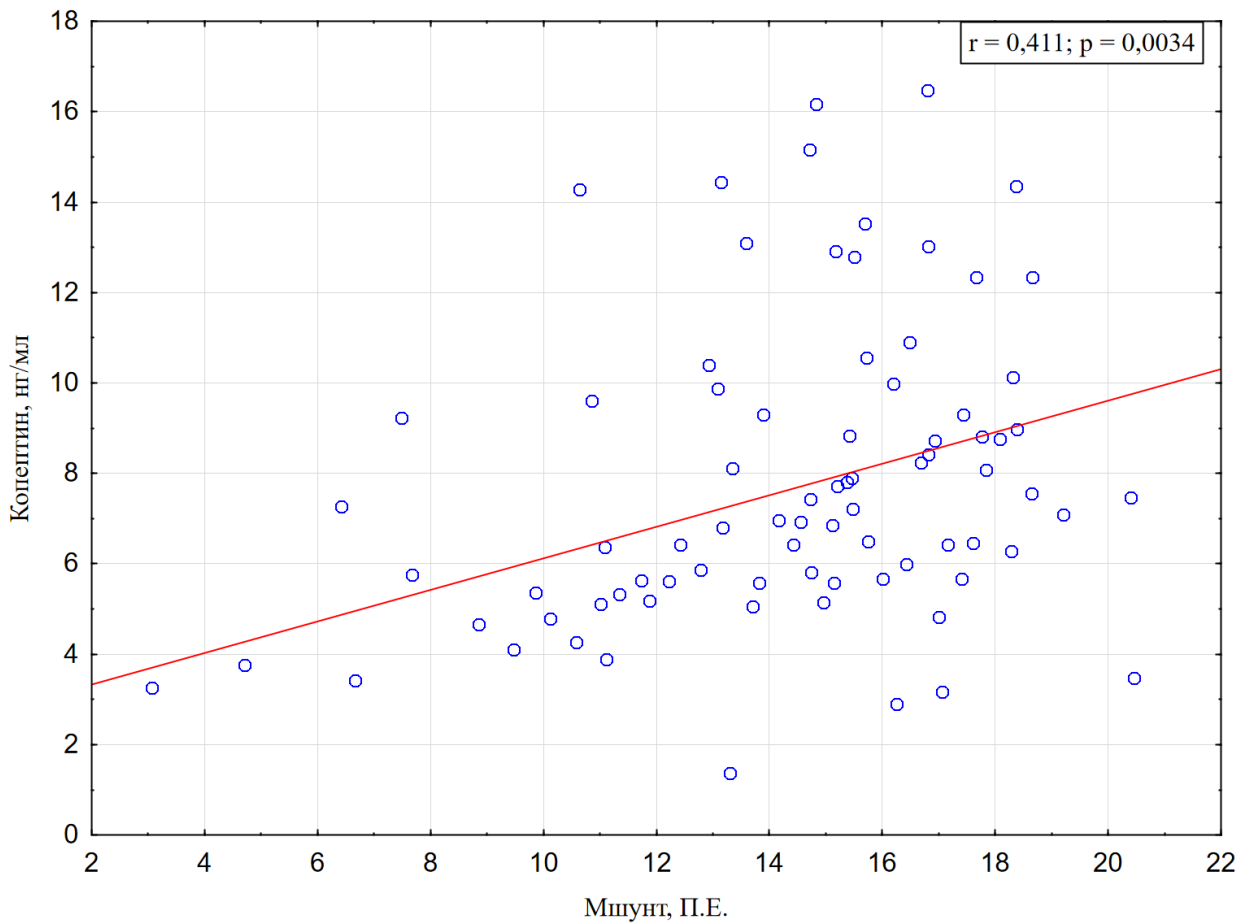
результатам которого функции сердца активируются компенсаторные механизмы, призванные поддержать АД и снижающийся сердечный выброс на адекватном уровне [180]. В связи с этим, логичными являются полученные нами взаимосвязи копептина с ударным объёмом в группе ХСНсФВ и корреляция копептина с КСР ЛЖ в группе ХСНнФВ, что является естественным отражением патофизиологических процессов, происходящих в организме больного ХСН, которые хоть и благоприятно влияют на состояние больных с СН в краткосрочной перспективе, но являются недостаточными для длительной компенсации заболевания.

Известно, что застойные явления при сердечной недостаточности являются одним из пусковых механизмов фиброза печени с дальнейшим исходом в цирроз [275]. В связи с этим, выявленная нами взаимосвязь копептина и общего билирубина у наиболее клинически тяжёлой группы пациентов с ХСНнФВ, а также отрицательная корреляционная связь с протромбиновым временем у всех пациентов, могут отражать процессы фиброза, происходящие в тканях и кровотоке под воздействием вазопрессина в рамках гепатокардиального синдрома.

Секреция пары копептин-вазопрессин увеличивается в ответ на снижение насосной функции сердца и является компенсаторной реакцией для поддержания объема циркулирующей крови, артериального и перфузионного давления [276]. Одним из основных механизмов поддержания артериального давления, наряду с увеличением объема циркулирующей крови, является периферическое сосудистое сопротивление [277]. Именно эта гомеостатическая функциональная система, большой вклад в изучение которой внесли отечественные исследователи еще во второй половине XX века [278], раскрывает механизмы, позволяющие объяснить полученную нами корреляционную связь копептина и ПМ на пальцах кистей рук. При этом увеличивающийся ПМ отражает не эффективную перфузию, а количество крови, которое сбрасывается по шунтам, что иллюстрирует полученная нами взаимосвязь копептина и Мшунт на пальцах кистей рук (Рисунок 39). Такой характер связи именно на руках подтверждает ещё и то, что дистальные отделы



фаланг пальцев, в отличие от голеней, являются местом концентрации большого количества шунтов [190].



**Рисунок 39 – Диаграмма взаимосвязи копептина и Мшунт на дистальной фаланге 3-го пальца руки**

Отрицательная связь копептина и Кv на руках главным образом отражает усиление пассивных факторов регуляции МКЦ вместе с повышением регидности активных факторов регуляции [223].

Интерес также представляет отрицательная взаимосвязь копептина и Аэ у пациентов с ХСНнФВ [235], что с диагностической точки зрения служит мерой оценки эндотелиальной дисфункции и говорит нам о том, что секреция NO, как одной из наиболее биологически активных молекул, ответственных за сосудорасширяющее действие, подавляется под воздействием копептина, в результате чего у пациентов с ХСНнФВ преобладает вазоконстрикция.

Преобладание механизмов вазоконстрикции в артериальном русле у пациентов с ХСНсФВ также иллюстрирует отрицательная связь копептина и Ан. В

отличие от эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХСНнФВ, в группе с ХСНсФВ вазоконстрикция в основном происходит за счёт возбуждения симпатических вазомоторных волокон [279].

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

По мере старения у пациентов с ССЗ нарушаются активные механизмы МКЦ, которые напрямую влияют на такие показатели, как эластичность и ригидность сосудистой стенки [280], баланс секреции эндотелием вазоактивных молекул [281], активность парасимпатической и симпатoadреналовой систем [282]. Полученные нами результаты у пациентов с ХСН говорят о том, что в структуре МКЦ преобладают механизмы пассивной регуляции, которые увеличиваются в зависимости от возраста пациента.

В нашем исследовании были получено свидетельство того, что сердце является потенциальным посредником неблагоприятных событий в печени. Так, выявленные отрицательные взаимосвязи АЛТ с ПМ, Мшунт скорее всего свидетельствуют об ухудшении перфузии по мере нарастания печёночной недостаточности, маркёром которой является АЛТ [283].

Этой же гипотезы придерживаются Ancion и соавторы, которыми было обследовано 509 человек с острой сердечной недостаточностью. По результатам исследования авторы пришли к выводу, что гипоальбуминурия является самостоятельным предиктором смертности [284].

К схожим выводам пришли авторы работы на основе популяционного исследования TOPCAT, по результатам которого альбумин являлся комплексным маркером различных неблагоприятных процессов при ХСНсФВ, включая воспаление, субклиническое заболевание печени, артериальную жесткость и почечную патологию. Также альбумин являлся мощным предиктором риска, не зависящим от традиционных моделей прогнозирования риска, даже в пределах нормального диапазона [285].

В контексте непосредственных механизмов взаимосвязи нарушенной белоксинтезирующей функции печени и показателей МКЦ можно предполагать, что полученные нами корреляционные связи уровня альбумина с Аэ, Ас, Мнутр свидетельствуют о положительном влиянии нормальных концентраций альбумина в крови у пациентов с ХСН на состояние МКЦ, обеспечивающего повышение онкотического и, как следствие, перфузионного давления без дополнительных вазоконстрикторных реакций со стороны прекапиллярного сосудистого русла. Снижение же уровня альбумина сопровождается снижением онкотического давления, что требует от системы микрососудов дополнительных вазоконстрикторных стимулов, в том числе опосредованных синтезом биологически активных молекул, с целью сохранения перфузионного давления и постоянства тканевой перфузии.

Результатами Фрамингемского популяционного исследования, которое было посвящено эпидемиологии ССЗ, было однозначно доказано, что нарушения липидного спектра являются фактором риска развития различных ССЗ [286]. Коррекция липидных нарушений является краеугольным камнем первичной и вторичной профилактики ИБС. В то же время, диагностике и коррекции дислипидемии у пациентов с ХСН в последние годы уделяется не слишком большое внимание.

В нашем исследовании получены положительные корреляционные связи Мшунт на голени с ТГ и ЛПОНП у всех пациентов. Эти корреляции могут быть связаны с атеросклерозом дистальных отделов сосудов МКЦ - микроангиопатией [287]. Таким образом, у пациентов с ХСН вследствие прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов может развиваться синдром недостаточной перфузии нижних конечностей и сброс поступающей крови по шунтам. Планируя наше исследование, в которое включались пациенты, страдающие АГ и СД, мы предполагали повышенные риски наличия у них атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей, в связи с чем в качестве второго (резервного) бассейна для изучения микроциркуляторного русла нами использовались кожные сосуды дистальной фаланги 3 пальца кисти.

Дисфункция правого желудочка связана с более высокой смертностью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [288]. Сами по себе показатели правого желудочка и диаметра НПВ у больных с левожелудочковой ХСН изменяются вследствие повышения постнагрузки на правые отделы сердца, что ведет к застою крови по большому кругу кровообращения [180]. Эти изменения иллюстрируют выявленные нами корреляционные взаимосвязи ПМ с диаметром НПВ и ФВ правого желудочка. Найденные нами взаимосвязи показателей МКЦ с показателями сократимости сердца (КСО ЛЖ и УО с Ам, КДР ЛЖ с Мнутр на руках) являются доказательством того, что изменения, происходящие на периферии, тесно взаимосвязаны с миогенными показателями периферического сопротивления. Продемонстрированные нами взаимосвязи также были описаны в немногочисленных исследованиях, посвященных данной проблеме и проводимых на здоровых добровольцах или животных моделях. Так, в работе N.H. Secher и соавторов изучалось явление периферической вазоконстрикции как компонент артериального барорефлекса, необходимого для поддержания АД при нагрузке у здоровых людей [289]. В исследовании Brads и соавторов была выявлена периферическая вазоконстрикция у крыс с индуцированным СД, которая была связана с ударным объемом сердца [290]. Также роль периферической вазоконстрикции (в том числе кожной), развивающейся для поддержания артериального давления, была продемонстрирована в фундаментальной работе, посвящённой кардициркуляторной динамике в нормальном и неработающем сердце [291]. Клинических исследований, посвященных данной проблеме, в доступной литературе нами не было обнаружено.

По нашему мнению, выявление корреляций параметров МКЦ и морфофункциональных характеристик правых отделов сердца может служить еще одним отражением глобального процесса ремоделирования ССС, протекающего с вовлечением обоих желудочков сердца и периферического сосудистого русла.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХСНнФВ медианные значения гаптоглобина (968,5 [509,5; 1324,4] мкг/мл) были значимо ниже, чем при ХСНсФВ (1387,6 [747,5; 1946,9] мкг/мл) и ХСНпрФВ (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 ХСНпрФВ – 6,1 [4,25; 9,12] мкг/мл ( $p < 0,05$ ).

3. У больных со всеми фенотипами ХСН наблюдалось преобладание амплитуд сердечного диапазона ( $A_c > A_d > A_m > A_n > A_e$ ) и резкое снижение амплитуд симпатического нейрогенного частотного диапазона ( $A_n$ ). 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.

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

5. При проведении корреляционного анализа концентрации сывороточного копептина и показателями 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  $A_e$  ( $r = -0,514$ ,  $p < 0,05$ ) 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 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

Kv - коэффициент вариации

LSCI - laser speckle contrast imaging (Лазерная спекл-контрастная визуализация)

NT-proBNP - N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

NYHA - New-York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)

$\sigma$  - среднее колебание показателя микроциркуляции

АГ - артериальная гипертензия

Ад - дыхательная активность

АЛТ - аланинаминотрансфераза

Ам - миогенная активность

Ан - нейрогенная активность

Ас-сердечная активность

Аэ - эндотелиальная активность

АСТ - аспаратаминотрансфераза

иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина-2

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

ВОЗ- всемирная организация здравоохранения

ДИ - доверительный интервал

ДЛА - диаметр лёгочной артерии

ЗСЛЖ - задняя стенка ЛЖ в диастолу

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМ - инфаркт миокарда

ИММЛЖ - Индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КДО - конечно-диастолический объем

КДР - конечно-диастолический размер

КСО - конечно-систолический объем

КСР - конечно-систолический размер

ЛДПВ - лазерная доплеровская перфузионная визуализация

ЛДФ - лазерная доплеровская флоуметрия

ЛЖ - левый желудочек

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности

МЖП - толщина межжелудочковой перегородки в диастолу

МКЦ - микроциркуляция

МНО - международное нормализованное отношение

Мнутр. - нутритивный компонент показателя микроциркуляции

Мшунт. - шунтовой компонент показателя микроциркуляции

НПВ - нижняя полая вена

ОИМ - острый инфаркт миокарда

П.Е - перфузионные единицы

ПМ - показатель микроциркуляции

СД - сахарный диабет

СДЛА - систолическое давление в лёгочной артерии

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ССС - сердечно-сосудистая система

ТГ - триглицериды



УО - ударный объем

ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка

ФВ ПЖ - фракция выброса правого желудочка

ФК - функциональный класс

ХБП - хроническая болезнь почек

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ - хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

ХСНпФВ - хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса

ХСНсФВ - хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭХО-КГ - эхокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure in Europe. *Heart Fail Clin.* 2015 Oct;11(4):625-35. doi: 10.1016/j.hfc.2015.07.015.
2. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-1585. doi:10.1002/ejhf.813
3. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, et al. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. *Circ Res.* 2016;118(1):157-172. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.305364
4. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest.* 2000;118(2):503-508. doi:10.1378/chest.118.2.503
5. Michaud M, Balardy L, Moulis G, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(12):877-882. doi:10.1016/j.jamda.2013.05.009
6. Wang Y, Zhou H, Wu B, et al. Protein Kinase C Isoforms Distinctly Regulate Propofol-induced Endothelium-dependent and Endothelium-independent Vasodilation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;66(3):276-284. doi:10.1097/FJC.0000000000000275
7. Singh RM, Cummings E, Pantos C, Singh J. Protein kinase C and cardiac dysfunction: a review. *Heart Fail Rev.* 2017;22(6):843-859. doi:10.1007/s10741-017-9634-3
8. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;131(6):550-559. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625
9. Pries AR, Reglin B. Coronary microcirculatory pathophysiology: can we afford it to remain a black box? *Eur Heart J.* 2017;38(7):478-488. doi:10.1093/eurheartj/ehv760

10. Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, et al. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*. 2015;36(45):3134-3146. doi:10.1093/eurheartj/ehv100
11. Davis MJ, Hill MA. Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. *Physiol Rev*. 1999;79(2):387-423. doi:10.1152/physrev.1999.79.2.387
12. Quaye IK. Haptoglobin, inflammation and disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(8):735-742. doi:10.1016/j.trstmh.2008.04.010
13. Snellman O, Sylvén B. Haptoglobin acting as a natural inhibitor of cathepsin B activity. *Nature*. 1967;216(5119):1033. doi:10.1038/2161033a0
14. Baranowska B, Kochanowski J. Copeptin - a new diagnostic and prognostic biomarker in neurological and cardiovascular diseases. *Neuro Endocrinol Lett*. 2019;40(5):207-214.
15. Barry O, Wang Y, Wahl G. Determination of baseline alveolar mucosa perfusion parameters using laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry in healthy adults. *Acta Odontol Scand*. 2020;78(1):31-37. doi:10.1080/00016357.2019.1645353
16. Souza AS, Sperandio PA, Mazzuco A, et al. Influence of heart failure on resting lung volumes in patients with COPD. *J Bras Pneumol*. 2016;42(4):273-278. doi:10.1590/S1806-37562015000000290
17. Yang X, Chen X, Zhai G, Xi J. Laser-speckle-projection-based handheld anthropometric measurement system with synchronous redundancy reduction. *Appl Opt*. 2020;59(4):955-963. doi:10.1364/AO.380322
18. Johannesen SK, Viken JN, Vergmann AS, Grauslund J. Optical coherence tomography angiography and microvascular changes in diabetic retinopathy: a systematic review. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(1):7-14. doi:10.1111/aos.13859
19. Micheels J, Alsbjorn B, Sorensen B. Laser doppler flowmetry. A new non-invasive measurement of microcirculation in intensive care? *Resuscitation*. 1984;12(1):31-39. doi:10.1016/0300-9572(84)90056-x

20. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):368-378. doi:10.1038/nrcardio.2016.25
21. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30-41. doi:10.1038/nrcardio.2010.165
22. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [published correction appears in *Lancet.* 2013 Feb 23;381(9867):628. *Lancet.* 2012;380(9859):2163-2196. doi:10.1016/S0140-6736(12)61729-2
23. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в российской федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(8):7-13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>
24. Damasceno A, Mayosi BM, Sani M, et al. The causes, treatment, and outcome of acute heart failure in 1006 Africans from 9 countries. *Arch Intern Med.* 2012;172(18):1386-1394. doi:10.1001/archinternmed.2012.3310
25. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):368-378. doi:10.1038/nrcardio.2016.25
26. Dokainish H, Teo K, Zhu J, et al. Heart failure in low- and middle-income countries: background, rationale, and design of the INTERnational Congestive Heart Failure Study (INTER-CHF). *Am Heart J.* 2015;170(4):627-634.e1. doi:10.1016/j.ahj.2015.07.008
27. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med.* 2014;371(9):818-827. doi:10.1056/NEJMoa1311890
28. Damasceno A, Mayosi BM, Sani M, et al. The causes, treatment, and outcome of acute heart failure in 1006 Africans from 9 countries. *Arch Intern Med.* 2012;172(18):1386-1394. doi:10.1001/archinternmed.2012.3310

29. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):368-376. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.028
30. Ситникова М.Ю. Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология и перспективы планирования. *Сердечная недостаточность.* 2012; 6(74):372–376. ISSN: 1728-4651
31. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О. и соавторы. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология.* 2015;55(5):12-21. DOI: 10.18565/cardio.2015.5.12–21
32. Zhao D, Liu J, Xie W, Qi Y. Cardiovascular risk assessment: a global perspective. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(5):301-311. doi:10.1038/nrcardio.2015.28
33. Djoussé L, Driver JA, Gaziano JM. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. *JAMA.* 2009;302(4):394-400. doi:10.1001/jama.2009.1062
34. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med.* 2014;371(9):818-827. doi:10.1056/NEJMoa1311890
35. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002;143(3):398-405. doi:10.1067/mhj.2002.121264
36. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation.* 2001;104(22):2746-2753. doi:10.1161/hc4601.099487
37. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA.* 2004;292(3):344-350. doi:10.1001/jama.292.3.344

38. Закирова, А. Н., Альбеева, З. Р., Карамова, И. М и соавторы. Сравнительная характеристика этиологических факторов у больных с хронической сердечной недостаточностью в поликлинической и стационарной практике в Республике Башкортостан. Медицинский вестник Башкортостана, 2007, 2 (1), 5-6.
39. Зарудский А.А., Шелякина Е.В., Шкилева И.Ю и соавторы. Эпидемиология хронической систолической сердечной недостаточности на современном этапе. Медико-фармацевтический журнал «Пульс», 2017 19 (12), 167-171.
40. Фролова Э. Б., Яушев М. Ф. Современное представление о хронической сердечной недостаточности. Вестник современной клинической медицины, 2013, 6 (2), 87-93.
41. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и соавторы. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>
42. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в российской федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>
43. Dokainish H, Teo K, Zhu J, et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study Health. 2017 Jul;5(7):e664. Lancet Glob Health. 2017;5(7):e665-e672. doi:10.1016/S2214-109X(17)30196-1
44. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17058. Published 2017 Aug 24. doi:10.1038/nrdp.2017.58
45. Burnett H, Earley A, Voors AA, et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network

Meta-Analysis. *Circ Heart Fail.* 2017;10(1):e003529.  
doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003529

46. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2476–86

47. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiu M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(8):768–77.

48. Sweitzer NK, Lopatin M, Yancy CW, Mills RM, Stevenson LW. Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction ( $>$  or  $=55\%$ ) versus those with mildly reduced (40% to 55%) and moderately to severely reduced ( $<40\%$ ) fractions. *Am J Cardiol.* 2008;101(8): 1151–6.

49. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(8):1230–9

50. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1624–34

51. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1586-1596. doi:10.1002/ejhf.798

52. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1258-1269. doi:10.1002/ejhf.807

53. Ibrahim NE, Song Y, Cannon CP, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: characterization of patients from the PINNACLE Registry®. *ESC Heart Fail.* 2019;6(4):784-792. doi:10.1002/ehf2.12455
54. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-1585. doi:10.1002/ejhf.813
55. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с хсн в зависимости от величины фракции выброса по результатам российского многоцентрового исследования эпоха–о–хсн: снова о проблеме хсн с сохранной систолической функцией левого желудочка. *Сердечная недостаточность.* 2006;(4): 164-171.
56. Цыганкова О.В., Веретюк В.В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4436. doi:10.15829/1560-4071-2021- 4436
57. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;131(3):269-79. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637
58. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(3):317-327. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.046
59. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1424-1431. doi:10.1093/eurheartj/ehf066



60. Udelson JE. Heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;124(21):e540-e543. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071696
61. Kristensen SL, Køber L, Jhund PS, et al. International geographic variation in event rates in trials of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Circulation*. 2015;131(1):43-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012284
62. C Berry, R N Doughty, C Granger, et al. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1750-1757. doi:10.1093/eurheartj/ehr254
63. Cheng RK, Cox M, Neely ML, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*. 2014;168(5):721-730. doi:10.1016/j.ahj.2014.07.008
64. Chan MM, Lam CS. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die?. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(6):604-613. doi:10.1093/eurjhf/hft062
65. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. McGraw Hill; 2018.
66. Robertson GL, Mahr EA, Athar S, Sinha T. Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest*. 1973;52(9):2340-2352. doi:10.1172/JCI107423
67. Kluge M, Riedl S, Erhart-Hofmann B, Hartmann J, Waldhauser F. Improved extraction procedure and RIA for determination of arginine<sup>8</sup>-vasopressin in plasma: role of premeasurement sample treatment and reference values in children. *Clin Chem*. 1999;45(1):98-103.
68. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*. 2006;52(1):112-119. doi:10.1373/clinchem.2005.060038

69. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(2):43-49. doi:10.1016/j.tem.2007.11.001
70. Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB, Morgenthaler NG, Schindler C, Rutishauser J. Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar States. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):1046-1052. doi:10.1210/jc.2010-2499
71. Hyde JF, North WG, Ben-Jonathan N. The vasopressin-associated glycopeptide is not a prolactin-releasing factor: studies with lactating Brattleboro rats. *Endocrinology.* 1989;125(1):35-40. doi:10.1210/endo-125-1-35
72. Flores CM, Muñoz D, Soto M, Kausel G, Romero A, Figueroa J. Copeptin, derived from isotocin precursor, is a probable prolactin releasing factor in carp. *Gen Comp Endocrinol.* 2007;150(2):343-354. doi:10.1016/j.ygcen.2006.09.005
73. Nagy G, Mulchahey JJ, Smyth DG, Neill JD. The glycopeptide moiety of vasopressin-neurophysin precursor is neurohypophysial prolactin releasing factor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;151(1):524-529. doi:10.1016/0006-291x(88)90625-0
74. Christ-Crain, M., Fenske, W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 12, 168–176 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.224>
75. Parodi AJ. Protein glycosylation and its role in protein folding. *Annu Rev Biochem.* 2000;69:69-93. doi:10.1146/annurev.biochem.69.1.69
76. Schrag JD, Procopio DO, Cygler M, Thomas DY, Bergeron JJ. Lectin control of protein folding and sorting in the secretory pathway. *Trends Biochem Sci.* 2003;28(1):49-57. doi:10.1016/s0968-0004(02)00004-x

77. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(1):22-32. doi:10.1111/cen.13991
78. Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB, Morgenthaler NG, Schindler C, Rutishauser J. Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar States. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):1046-1052. doi:10.1210/jc.2010-2499
79. Rutishauser J. Copeptin--diagnostischer Parameter, Biomarker, beides? [Copeptin: diagnostic parameter, biomarker, or both?]. *Ther Umsch*. 2009;66(11):731-734. doi:10.1024/0040-5930.66.11.731
80. Christ-Crain M, Fenske W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(3):168-176. doi:10.1038/nrendo.2015.224
81. van Gastel MD, Meijer E, Scheven LE, Struck J, Bakker SJ, Gansevoort RT. Modifiable factors associated with copeptin concentration: a general population cohort. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(5):719-727. doi:10.1053/j.ajkd.2014.10.009
82. Bhandari SS, Loke I, Davies JE, Squire IB, Struck J, Ng LL. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116(3):257-263. doi:10.1042/CS20080140
83. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*. 2006;52(1):112-119. doi:10.1373/clinchem.2005.060038
84. Darzy KH, Dixit KC, Shalet SM, Morgenthaler NG, Brabant G. Circadian secretion pattern of copeptin, the C-terminal vasopressin precursor fragment. *Clin Chem*. 2010;56(7):1190-1191. doi:10.1373/clinchem.2009.141689
85. Graugaard-Jensen C, Hvistendahl GM, Frøkiaer J, Bie P, Djurhuus JC. Urinary concentration does not exclusively rely on plasma vasopressin. A study between genders.

Gender and diurnal urine regulation. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014;212(1):97-105. doi:10.1111/apha.12337

86. Bankir L. Antidiuretic action of vasopressin: quantitative aspects and interaction between V1a and V2 receptor-mediated effects. *Cardiovasc Res*. 2001;51(3):372-390. doi:10.1016/s0008-6363(01)00328-5

87. Maisel A, Xue Y, Shah K, et al. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):613-620. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.960096

88. Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail*. 2010;16 Suppl 1:S37-S44. doi:10.1111/j.1751-7133.2010.00177.x

89. Kelly D, Squire IB, Khan SQ, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction. *J Card Fail*. 2008;14(9):739-745. doi:10.1016/j.cardfail.2008.07.231

90. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:w13101. Published 2010 Sep 24. doi:10.4414/smw.2010.13101

91. Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med*. 2012;10:7. Published 2012 Jan 20. doi:10.1186/1741-7015-10-7

92. Wang XY, Zhang F, Zhang C, Zheng LR, Yang J. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *Biomed Res Int*. 2020;2020:2018035. Published 2020 Jan 17. doi:10.1155/2020/2018035

93. Stoiser B, Mörtl D, Hülsmann M, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(11):771-778. doi:10.1111/j.1365-2362.2006.01724.x

94. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail.* 2007;13(1):42-49. doi:10.1016/j.cardfail.2006.09.004
95. Düngen HD, Tscholl V, Obradovic D, et al. Prognostic performance of serial in-hospital measurements of copeptin and multiple novel biomarkers among patients with worsening heart failure: results from the MOLITOR study. *ESC Heart Fail.* 2018;5(2):288-296. doi:10.1002/ehf2.12231
96. Masson S, Latini R, Carbonieri E, et al. The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSI-HF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(4):338-347. doi:10.1093/eurjhf/hfp206
97. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(4):266-272. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.050
98. Düngen HD, Tscholl V, Obradovic D, et al. Prognostic performance of serial in-hospital measurements of copeptin and multiple novel biomarkers among patients with worsening heart failure: results from the MOLITOR study. *ESC Heart Fail.* 2018;5(2):288-296. doi:10.1002/ehf2.12231
99. Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, Perkmann T, Schwarz MA, Jakl G, Wojta J, Huber K. Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13 (7): 726-33. doi: 10.1093/eurjhf/hfr049
100. Alehagen U, Dahlström U, Rehfeld JF, Goetze JP. Association of copeptin and N-terminal proBNP concentrations with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure. *JAMA.* 2011;305(20):2088-2095. doi:10.1001/jama.2011.666

101. Zhang P, Wu X, Li G, Sun H, Shi J. Prognostic role of copeptin with all-cause mortality after heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:49-58. Published 2017 Jan 5. doi:10.2147/TCRM.S124689
102. Yan JJ, Lu Y, Kuai ZP, Yong YH. Predictive value of plasma copeptin level for the risk and mortality of heart failure: a meta-analysis. *J Cell Mol Med.* 2017;21(9):1815-1825. doi:10.1111/jcmm.13102
103. Iwashita N, Nara N, Sato R, et al. Differential Regulation of Plasma Copeptin Levels in Patients with Heart Failure: A Single-Center Prospective Study. *Tohoku J Exp Med.* 2016;239(3):213-221. doi:10.1620/tjem.239.213
104. Schill F, Timpka S, Nilsson PM, Melander O, Enhörning S. Copeptin as a predictive marker of incident heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):3180-3188. doi:10.1002/ehf2.13439
105. Wannamethee SG, Welsh P, Lennon L, Papacosta O, Whincup PH, Sattar N. Copeptin and the risk of incident stroke, CHD and cardiovascular mortality in older men with and without diabetes: The British Regional Heart Study. *Diabetologia.* 2016;59(9):1904-1912. doi:10.1007/s00125-016-4011-7
106. Molvin J, Jujic A, Bachus E, et al. Cardiovascular biomarkers predict post-discharge re-hospitalization risk and mortality among Swedish heart failure patients. *ESC Heart Fail.* 2019;6(5):992-999. doi:10.1002/ehf2.12486
107. Zhong Y, Wang R, Yan L, Lin M, Liu X, You T. Copeptin in heart failure: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2017;475:36-43. doi:10.1016/j.cca.2017.10.001
108. Voors AA, von Haehling S, Anker SD, et al. C-terminal proavopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J.* 2009;30(10):1187-1194. doi:10.1093/eurheartj/ehp098

109. Huang Z, Zhong J, Ling Y, et al. Diagnostic value of novel biomarkers for heart failure : A meta-analysis. *Diagnostischer Wert neuartiger Biomarker für Herzinsuffizienz : Eine Metaanalyse. Herz.* 2020;45(1):65-78. doi:10.1007/s00059-018-4702-6
110. Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, et al. Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(7):726-733. doi:10.1093/eurjhf/hfr049
111. Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116(11):1242-1249. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655076
112. Balling L, Kistorp C, Schou M, et al. Plasma copeptin levels and prediction of outcome in heart failure outpatients: relation to hyponatremia and loop diuretic doses. *J Card Fail.* 2012;18(5):351-358. doi:10.1016/j.cardfail.2012.01.019
113. Benes J, Kotrc M, Borlaug BA, et al. Resting heart rate and heart rate reserve in advanced heart failure have distinct pathophysiologic correlates and prognostic impact: a prospective pilot study. *JACC Heart Fail.* 2013;1(3):259-266. doi:10.1016/j.jchf.2013.03.008
114. Polonovski, M. and Jayle, M.F., 1938. Existence dans le plasma humain d, une substance activant l, action peroxydasique de l, hemoglobin. *C.R. Soc. Biol.* 129, 457-461.
115. Lee PL, Lee KY, Cheng TM, et al. Relationships of Haptoglobin Phenotypes with Systemic Inflammation and the Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Sci Rep.* 2019;9(1):189. Published 2019 Jan 17. doi:10.1038/s41598-018-37406-9
116. Andersen CBF, Stødkilde K, Sæderup KL, et al. Haptoglobin. *Antioxid Redox Signal.* 2017;26(14):814-831. doi:10.1089/ars.2016.6793
117. Theilgaard-Mönch K, Jacobsen LC, Nielsen MJ, et al. Haptoglobin is synthesized during granulocyte differentiation, stored in specific granules, and released by neutrophils in response to activation. *Blood.* 2006;108(1):353-361. doi:10.1182/blood-2005-09-3890

118. Maffei M, Barone I, Scabia G, Santini F. The Multifaceted Haptoglobin in the Context of Adipose Tissue and Metabolism. *Endocr Rev.* 2016;37(4):403-416. doi:10.1210/er.2016-1009
119. Polticelli F, Bocedi A, Minervini G, Ascenzi P. Human haptoglobin structure and function--a molecular modelling study. *FEBS J.* 2008;275(22):5648-5656. doi:10.1111/j.1742-4658.2008.06690.x11
120. Oh MK, Kim IS. Involvement of placental growth factor upregulated via TGF- $\beta$ 1-ALK1-Smad1/5 signaling in prohaptoglobin-induced angiogenesis. *PLoS One.* 2019;14(4):e0216289. Published 2019 Apr 29. doi:10.1371/journal.pone.0216289
121. van der Straten A, Herzog A, Cabezón T, Bollen A. Characterization of human haptoglobin cDNAs coding for alpha 2FS beta and alpha 1S beta variants. *FEBS Lett.* 1984;168(1):103-107. doi:10.1016/0014-5793(84)80215-x
122. Maeda N, Smithies O. The evolution of multigene families: human haptoglobin genes. *Annu Rev Genet.* 1986;20:81-108. doi:10.1146/annurev.ge.20.120186.000501
123. Bensi G, Raugei G, Klefenz H, Cortese R. Structure and expression of the human haptoglobin locus. *EMBO J.* 1985;4(1):119-126.
124. Carter K, Worwood M. Haptoglobin: a review of the major allele frequencies worldwide and their association with diseases. *Int J Lab Hematol.* 2007;29(2):92-110. doi:10.1111/j.1751-553X.2007.00898.x
125. Bale BF, Doneen AL, Vigerust DJ. Precision Healthcare of Type 2 Diabetic Patients Through Implementation of Haptoglobin Genotyping. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:141. Published 2018 Oct 16. doi:10.3389/fcvm.2018.00141
126. Polticelli F, Bocedi A, Minervini G, Ascenzi P. Human haptoglobin structure and function--a molecular modelling study. *FEBS J.* 2008;275(22):5648-5656. doi:10.1111/j.1742-4658.2008.06690.x1



127. Buehler PW, Humar R, Schaer DJ. Haptoglobin Therapeutics and Compartmentalization of Cell-Free Hemoglobin Toxicity. *Trends Mol Med.* 2020;26(7):683-697. doi:10.1016/j.molmed.2020.02.004
128. Alayash AI. Mechanisms of Toxicity and Modulation of Hemoglobin-based Oxygen Carriers. *Shock.* 2019;52(1S Suppl 1):41-49. doi:10.1097/SHK.0000000000001044
129. Sadrzadeh SM, Saffari Y, Bozorgmehr J. Haptoglobin phenotypes in epilepsy. *Clin Chem.* 2004;50(6):1095-1097. doi:10.1373/clinchem.2003.028001
130. Faulstick D, Lowenstein J, Yiengst M. Clearance kinetics of haptoglobin-hemoglobin complex in the human. *Blood.* 1962;20:65-71.
131. Garby L, Noyes W. Studies on hemoglobin metabolism. I. The kinetic properties of the plasma hemoglobin pool in normal man. *J Clin Invest.* 1959;38(9):1479-1483. doi:10.1172/JCI103925
132. Ingelsson E, Arnlöv J, Sundström J, Lind L. Inflammation, as measured by the erythrocyte sedimentation rate, is an independent predictor for the development of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1802-1806. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.066
133. Alayash AI. Mechanisms of Toxicity and Modulation of Hemoglobin-based Oxygen Carriers. *Shock.* 2019;52(1S Suppl 1):41-49. doi:10.1097/SHK.0000000000001044
134. Arredouani M, Matthijs P, Van Hoeyveld E, et al. Haptoglobin directly affects T cells and suppresses T helper cell type 2 cytokine release. *Immunology.* 2003;108(2):144-151. doi:10.1046/j.1365-2567.2003.01569.x
135. Graves KL, Vigerust DJ. Hp: an inflammatory indicator in cardiovascular disease. *Future Cardiol.* 2016;12(4):471-481. doi:10.2217/fca-2016-0008
136. Kaiser M, Thurner EM, Mangge H, et al. Haptoglobin polymorphism and prostate cancer mortality. *Sci Rep.* 2020;10(1):13117. Published 2020 Aug 4. doi:10.1038/s41598-020-69333-z13

137. Quaye IK, Agbolosu K, Ibrahim M, Bannerman-Williams P. Haptoglobin phenotypes in cervical cancer: decreased risk for Hp2-2 individuals. *Clin Chim Acta*. 2009;403(1-2):267-268. doi:10.1016/j.cca.2009.03.004
138. Kasvosve I, Speeckaert MM, Speeckaert R, Masukume G, Delanghe JR. Haptoglobin polymorphism and infection. *Adv Clin Chem*. 2010;50:23-46. doi:10.1016/s0065-2423(10)50002-7
139. Roguin A, Koch W, Kastrati A, Aronson D, Schomig A, Levy AP. Haptoglobin genotype is predictive of major adverse cardiac events in the 1-year period after percutaneous transluminal coronary angioplasty in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2628-2631. doi:10.2337/diacare.26.9.2628
140. Shor M, Boaz M, Gavish D, Wainshtein J, Matas Z, Shargorodsky M. Relation of haptoglobin phenotype to early vascular changes in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007;100(12):1767-1770. doi:10.1016/j.amjcard.2007.07.052
141. Hostettler IC, Morton MJ, Ambler G, et al. Haptoglobin genotype and outcome after spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(3):298-304. doi:10.1136/jnnp-2019-321774
142. di Masi A, De Simone G, Ciaccio C, D'Orso S, Coletta M, Ascenzi P. Haptoglobin: From hemoglobin scavenging to human health. *Mol Aspects Med*. 2020;73:100851. doi:10.1016/j.mam.2020.100851
143. Guetta J, Strauss M, Levy NS, Fahoum L, Levy AP. Haptoglobin genotype modulates the balance of Th1/Th2 cytokines produced by macrophages exposed to free hemoglobin. *Atherosclerosis*. 2007;191(1):48-53. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.04.032
144. MacKellar M, Vigerust DJ. Role of Haptoglobin in Health and Disease: A Focus on Diabetes. *Clin Diabetes*. 2016;34(3):148-157. doi:10.2337/diaclin.34.3.148
145. Oliviero S, Morrone G, Cortese R. The human haptoglobin gene: transcriptional regulation during development and acute phase induction. *EMBO J*. 1987;6(7):1905-1912.

146. Oliviero S, Cortese R. The human haptoglobin gene promoter: interleukin-6-responsive elements interact with a DNA-binding protein induced by interleukin-6 [published correction appears in EMBO J 1989 Jul;8(7):2121]. EMBO J. 1989;8(4):1145-1151.
147. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation [published correction appears in N Engl J Med 1999 Apr 29;340(17):1376]. N Engl J Med. 1999;340(6):448-454. doi:10.1056/NEJM199902113400607
148. Raynes JG, Eagling S, McAdam KP. Acute-phase protein synthesis in human hepatoma cells: differential regulation of serum amyloid A (SAA) and haptoglobin by interleukin-1 and interleukin-6. Clin Exp Immunol. 1991;83(3):488-491. doi:10.1111/j.1365-2249.1991.tb05666.x
149. Yang F, Ghio AJ, Herbert DC, Weaker FJ, Walter CA, Coalson JJ. Pulmonary expression of the human haptoglobin gene. Am J Respir Cell Mol Biol. 2000;23(3):277-282. doi:10.1165/ajrcmb.23.3.4069
150. Wang Y, Kinzie E, Berger FG, Lim SK, Baumann H. Haptoglobin, an inflammation-inducible plasma protein. Redox Rep. 2001;6(6):379-385. doi:10.1179/135100001101536580
151. Smeets MB, Pasterkamp G, Lim SK, Velema E, van Middelaar B, de Kleijn DP. Nitric oxide synthesis is involved in arterial haptoglobin expression after sustained flow changes. FEBS Lett. 2002;529(2-3):221-224. doi:10.1016/s0014-5793(02)03343-4
152. Alayash AI, Andersen CB, Moestrup SK, Bülow L. Haptoglobin: the hemoglobin detoxifier in plasma. Trends Biotechnol. 2013;31(1):2-3. doi:10.1016/j.tibtech.2012.10.003
153. Hortin GL, Sviridov D, Anderson NL. High-abundance polypeptides of the human plasma proteome comprising the top 4 logs of polypeptide abundance. Clin Chem. 2008;54(10):1608-1616. doi:10.1373/clinchem.2008.108175

154. Gilstad CW. Anaphylactic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol.* 2003;10(6):419-423. doi:10.1097/00062752-200311000-00004
155. Larsen K, Macleod D, Nihlberg K, et al. Specific haptoglobin expression in bronchoalveolar lavage during differentiation of circulating fibroblast progenitor cells in mild asthma. *J Proteome Res.* 2006;5(6):1479-1483. doi:10.1021/pr050462h
156. Guetta J, Strauss M, Levy NS, Fahoum L, Levy AP. Haptoglobin genotype modulates the balance of Th1/Th2 cytokines produced by macrophages exposed to free hemoglobin. *Atherosclerosis.* 2007;191(1):48-53. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.04.032
157. Kasvosve I, Speeckaert MM, Speeckaert R, Masukume G, Delanghe JR. Haptoglobin polymorphism and infection. *Adv Clin Chem.* 2010;50:23-46. doi:10.1016/s0065-2423(10)50002-7
158. Guetta J, Strauss M, Levy NS, Fahoum L, Levy AP. Haptoglobin genotype modulates the balance of Th1/Th2 cytokines produced by macrophages exposed to free hemoglobin. *Atherosclerosis.* 2007;191(1):48-53. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.04.032
159. Dalan R, Lih Ling G. The protean role of haptoglobin and haptoglobin genotypes on vascular complications in diabetes mellitus. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(14):1502-1519. doi:10.1177/2047487318776829
160. Ljung L, Olsson T, Engstrand S, Wällberg-Jonsson S, Söderberg S, Rantapää-Dahlqvist S. Interleukin-1 receptor antagonist is associated with both lipid metabolism and inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(4):617-620.
161. Guo L, Akahori H, Harari E, et al. CD163+ macrophages promote angiogenesis and vascular permeability accompanied by inflammation in atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2018;128(3):1106-1124. doi:10.1172/JCI93025
162. Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Шевляков И.В. и соавторы. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении. *Российский*

кардиологический журнал, 2018, (5), 81-86. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-81-86>

163. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796-1808. doi:10.1172/JCI19246

164. Maffei M, Barone I, Scabia G, Santini F. The Multifaceted Haptoglobin in the Context of Adipose Tissue and Metabolism. *Endocr Rev.* 2016;37(4):403-416. doi:10.1210/er.2016-1009

165. Doumatey AP, Lashley KS, Huang H, et al. Relationships among obesity, inflammation, and insulin resistance in African Americans and West Africans. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(3):598-603. doi:10.1038/oby.2009.322

166. Chiellini C, Bertacca A, Novelli SE, et al. Obesity modulates the expression of haptoglobin in the white adipose tissue via TNFalpha. *J Cell Physiol.* 2002;190(2):251-258. doi:10.1002/jcp.10061

167. Engström G, Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Lindgärde F. Effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men. *Circulation.* 2002;105(22):2632-2637. doi:10.1161/01.cir.0000017327.69909.ff

168. Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost.* 2003;89(4):601-609.168

169. Lowe GD. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1618-1627. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01416.x

170. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. Haptoglobin and risk of myocardial infarction, stroke, and congestive heart failure in 342,125 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS). *Ann Med.* 2009;41(7):522-532. doi:10.1080/07853890903089453

171. Brunetti ND, Pellegrino PL, Correale M, De Gennaro L, Cuculo A, Di Biase M. Acute phase proteins and systolic dysfunction in subjects with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26(3):196-202. doi:10.1007/s11239-007-0088-7
172. Brunetti ND, Padalino R, De Gennaro L, et al. Acute phase proteins activation in subjects with coronary atherosclerosis and micro-vessel coronary circulation impairment. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;28(1):50-56. doi:10.1007/s11239-008-0248-4
173. Engström G, Hedblad B, Tydén P, Lindgärde F. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with increased incidence of heart failure: a population-based cohort study. *Atherosclerosis*. 2009;202(2):617-622. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.038
174. Arslan F, Smeets MB, Buttari B, et al. Lack of haptoglobin results in unbalanced VEGF $\alpha$ /angiopoietin-1 expression, intramural hemorrhage and impaired wound healing after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;56:116-128. doi:10.1016/j.yjmcc.2012.12.012
175. Lu DY, Lin CP, Wu CH, Cheng TM, Pan JP. Plasma haptoglobin level can augment NT-proBNP to predict poor outcome in patients with severe acute decompensated heart failure. *J Investig Med*. 2019;67(1):20-27. doi:10.1136/jim-2018-000710
176. Levy AP, Asleh R, Blum S, et al. Haptoglobin: basic and clinical aspects. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12(2):293-304. doi:10.1089/ars.2009.2793
177. Zheng SD, Wu HJ, Yu SP, et al. Shenfu Injection suppresses inflammation by targeting haptoglobin and pentraxin 3 in rats with chronic ischemic heart failure. *Chin J Integr Med*. 2015;21(1):22-28. doi:10.1007/s11655-013-1440-8
178. Silverstein TP, Kirk SR, Meyer SC, Holman KL. Myoglobin structure and function: A multiweek biochemistry laboratory project. *Biochem Mol Biol Educ*. 2015;43(3):181-188. doi:10.1002/bmb.20845

179. Мареев В. Ю., Фомин И.В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58:8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
180. Лилли Л.С. Патофизиология сердечно-сосудистой системы. 4 издание, М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2016, 736 с. ISBN: 978-5-9963-0726-5
181. Литвицкий П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(1):82-92. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92>
182. Houben AJ, Beljaars JH, Hofstra L, Kroon AA, De Leeuw PW. Microvascular abnormalities in chronic heart failure: a cross-sectional analysis. *Microcirculation*. 2003;10(6):471-478. doi:10.1038/sj.mn.7800211
183. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):286-294. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001825
184. Kennel PJ, Mancini DM, Schulze PC. Skeletal Muscle Changes in Chronic Cardiac Disease and Failure. *Compr Physiol*. 2015;5(4):1947-1969. Published 2015 Sep 20. doi:10.1002/cphy.c110003
185. Middlekauff HR. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2010;3(4):537-546. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.903773
186. Copp SW, Hirai DM, Ferguson SK, Holdsworth CT, Musch TI, Poole DC. Effects of chronic heart failure on neuronal nitric oxide synthase-mediated control of microvascular O<sub>2</sub> pressure in contracting rat skeletal muscle. *J Physiol*. 2012;590(15):3585-3596. doi:10.1113/jphysiol.2012.235929

187. Nilsson KR, Duscha BD, Hranitzky PM, Kraus WE. Chronic heart failure and exercise intolerance: the hemodynamic paradox. *Curr Cardiol Rev.* 2008;4(2):92-100. doi:10.2174/157340308784245757
188. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J.* 2019;40(26):2155-2163. doi:10.1093/eurheartj/ehz158
189. Seo DY, Kwak HB, Kim AH, et al. Cardiac adaptation to exercise training in health and disease. *Pflugers Arch.* 2020;472(2):155-168. doi:10.1007/s00424-019-02266-3
190. Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. М.: Медицина, 1975. — 456 с.
191. Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Рачковский М.И., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н., Лившиц И.К., Соловцов М.А., Чернявская Г.М. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017; 16 (1): 162–178
192. Флоря В.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Ачилов А.А. Сердце и периферия при недостаточности кровообращения. Связь с толерантностью к нагрузке // *Кардиология.* 1995; 35 (5): 37–42.
193. Малая, Л. Т. Микроциркуляция в кардиологии. Вища школа, Харьков, 1977 - 232 с.
194. M.P. Wiedeman. *An Introduction to Microcirculation.* 1st Edition. Academic Press, 1981, p. 238. ISBN: 9780323159463
195. Тепляков А. Т., Калюжин В. В., Калюжина Е. В. и соавторы. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности. *Бюллетень сибирской медицины,* 2017, 16 (1), 162-178.
196. Giamouzis G, Schelbert EB, Butler J. Growing Evidence Linking Microvascular Dysfunction With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2):e003259. Published 2016 Feb 23. doi:10.1161/JAHA.116.003259



197. Gevaert AB, Boen JRA, Segers VF, Van Craenenbroeck EM. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review of Cardiac and Noncardiac Pathophysiology. *Front Physiol.* 2019;10:638. Published 2019 May 29. doi:10.3389/fphys.2019.00638
198. Зеленина Т.А., Салухов В.В., Земляной А.Б. и соавторы. Нарушение микроциркуляторного кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярной автономной нейропатией. *Сахарный диабет.* 2021;24(1):32-44. <https://doi.org/10.14341/DM12372>
199. Корнеева Н.В., Сиротин Б.З., Бондарь Н.В., Рудман В.Я. Взаимосвязь параметров микроциркуляции бульбарной конъюнктивы и коронарной ангиографии при ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(2):44-52. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-44-52>
200. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Наткина Д.У., Сафронова Т.А., Небиеридзе Н.Н., Подшибякина Е.В. Состояние сосудистой стенки и параметры микроциркуляции при контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(4):495-501. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-495-501>
201. Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Калюжина Е.В и соавторы. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017;16(1):162-178. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-162-178>
202. Поровский Я.В., Недосеков В.В., Рыжов А.И., Тетенев Ф.Ф. Результаты патоморфологического исследования кожномышечного лоскута у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения. *Бюллетень сибирской медицины.* 2010;9(5):77-81. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2010-5-77-81>
203. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102458. doi:10.1016/j.autrev.2020.102458

204. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия: международный опыт и распространенные ошибки. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007 ; 6: 90-92
205. Briers D, Duncan DD, Hirst E, et al. Laser speckle contrast imaging: theoretical and practical limitations. *J Biomed Opt.* 2013;18(6):066018. doi:10.1117/1.JBO.18.6.066018
206. Pauling JD, Shipley JA, Raper S, et al. Comparison of infrared thermography and laser speckle contrast imaging for the dynamic assessment of digital microvascular function. *Microvasc Res.* 2012;83(2):162-167. doi:10.1016/j.mvr.2011.06.012
207. Rousseau P, Mahé G, Haj-Yassin F, et al. Increasing the "region of interest" and "time of interest", both reduce the variability of blood flow measurements using laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res.* 2011;82(1):88-91. doi:10.1016/j.mvr.2011.03.009
208. Roustit M, Millet C, Blaise S, Dufournet B, Cracowski JL. Excellent reproducibility of laser speckle contrast imaging to assess skin microvascular reactivity. *Microvasc Res.* 2010;80(3):505-511. doi:10.1016/j.mvr.2010.05.012
209. Mahé G, Rousseau P, Durand S, Bricq S, Leftheriotis G, Abraham P. Laser speckle contrast imaging accurately measures blood flow over moving skin surfaces. *Microvasc Res.* 2011;81(2):183-188. doi:10.1016/j.mvr.2010.11.013
210. Omarjee L, Signolet I, Humeau-Heutier A, Martin L, Henrion D, Abraham P. Optimisation of movement detection and artifact removal during laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res.* 2015;97:75-80. doi:10.1016/j.mvr.2014.09.005
211. Ragol S, Remer I, Shoham Y, et al. In vivo burn diagnosis by camera-phone diffuse reflectance laser speckle detection. *Biomed Opt Express.* 2015;7(1):225-237. Published 2015 Dec 23. doi:10.1364/BOE.7.000225
212. Joannides R, Bellien J, Thuillez C. Clinical methods for the evaluation of endothelial function-- a focus on resistance arteries. *Fundam Clin Pharmacol.* 2006;20(3):311-320. doi:10.1111/j.1472-8206.2006.00406.x

213. Greenfield A, Patterson G. The effect of small degrees of venous distension on the apparent rate of blood inflow to the forearm. *J Physiol.* 1954;125(3):525-533. doi:10.1113/jphysiol.1954.sp005178
214. Кузнецов, В. И., Тараканов, С. А., Рыжаков, Н. И., Рассадина, А. А. Роль оптических технологий в медицинском приборостроении. *Вестник новых медицинских технологий.* 2013. Электронное издание, (1), 258.
215. Орлов В.В. Плетизмография. М.: Медицина; 1961. 256 с215
216. Stern MD. In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature.* 1975;254(5495):56-58. doi:10.1038/254056a0
217. Roustit M, Blaise S, Millet C, Cracowski JL. Reproducibility and methodological issues of skin post-occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry. *Microvasc Res.* 2010;79(2):102-108. doi:10.1016/j.mvr.2010.01.001
218. Shi PA, Manwani D, Olowokure O, Nandi V. Serial assessment of laser Doppler flow during acute pain crises in sickle cell disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;53(4):277-282. doi:10.1016/j.bcnd.2014.04.001
219. Agarwal SC, Allen J, Murray A, Purcell IF. Comparative reproducibility of dermal microvascular blood flow changes in response to acetylcholine iontophoresis, hyperthermia and reactive hyperaemia. *Physiol Meas.* 2010;31(1):1-11. doi:10.1088/0967-3334/31/1/001
220. Tew GA, Klonizakis M, Moss J, Ruddock AD, Saxton JM, Hodges GJ. Reproducibility of cutaneous thermal hyperaemia assessed by laser Doppler flowmetry in young and older adults. *Microvasc Res.* 2011;81(2):177-182. doi:10.1016/j.mvr.2010.12.001
221. Abdulhameed YA, Lancaster G, McClintock PVE, Stefanovska A. On the suitability of laser-Doppler flowmetry for capturing microvascular blood flow dynamics from darkly pigmented skin. *Physiol Meas.* 2019;40(7):074005. Published 2019 Aug 2. doi:10.1088/1361-6579/ab2651

222. Roustit M, Millet C, Blaise S, Dufournet B, Cracowski JL. Excellent reproducibility of laser speckle contrast imaging to assess skin microvascular reactivity. *Microvasc Res.* 2010;80(3):505-511. doi:10.1016/j.mvr.2010.05.012
223. Крупаткин А.И., Сидоров В.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М.: ЛЕНАНД, 2016. 496 с. ISBN: 978-5-9710-3331-8.
224. Viridis A, Colucci R, Bernardini N, Blandizzi C, Taddei S, Masi S. Microvascular Endothelial Dysfunction in Human Obesity: Role of TNF- $\alpha$ . *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):341-348. doi:10.1210/jc.2018-00512
225. Senchenkova EY, Russell J, Yildirim A, Granger DN, Gavins FNE. Novel Role of T Cells and IL-6 (Interleukin-6) in Angiotensin II-Induced Microvascular Dysfunction. *Hypertension.* 2019;73(4):829-838. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12286
226. Franssen C, Chen S, Unger A, et al. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4(4):312-324. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.007
227. Simon A, Schneider N, Gillery P, Oudart JB. Phénotypes d'haptoglobine : impacts cliniques et biologiques [Clinical and biological features of haptoglobin phenotypes]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2020;78(5):493-498. doi:10.1684/abc.2020.1590
228. Clementi A, Virzi GM, Battaglia GG, Ronco C. Neurohormonal, Endocrine, and Immune Dysregulation and Inflammation in Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med.* 2019;9(5):265-273. doi:10.1159/000500715
229. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J.* 2019;40:2155-63. doi:10.1093/eurheartj/ehz158
230. Seo DY, Kwak HB, Kim AH, et al. Cardiac adaptation to exercise training in health and disease. *Pflugers Arch.* 2020;472:155-68. doi:10.1007/s00424-019-02266-3.

231. 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): с 49-57. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2989>
232. 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>
233. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Микроциркуляторная картина кожи у больных артериальной гипертонией и у пациентов с сочетанием артериальной гипертонии с сахарным диабетом II типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19:44-52. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-4-44-52.
234. Ciozda W, Kedan I, Kehl DW, Zimmer R, Khandwalla R, Kimchi A. The efficacy of sonographic measurement of inferior vena cava diameter as an estimate of central venous pressure. Cardiovasc Ultrasound. 2016;14(1):33. Published 2016 Aug 20. doi:10.1186/s12947-016-0076-1
235. Makolkin VI, Podzolkov VI, Branko VV, et al. Microcirculation in cardiology. Moscow, 2004. 135 p. (In Russ.) Маколкин В. И., Подзолков В.И., Бранько В.В. и др. Микроциркуляция в кардиологии. М.: Визарт, 2004. 135 с.
236. Карпова И. Е., Федорович А. А., Соболева Г. Н., Самойленко Л. Е. и др. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке функционального состояния микрососудов кожи у больных микрососудистой стенокардией. Российский кардиологический журнал. 2015;(3):58-63. doi:10.15829/1560-4071-2015-3- 58-63.
237. Kadlec AO, Gutterman DD. Redox Regulation of the Microcirculation. Compr Physiol. 2019;10(1): 229-59. doi:10.1002/cphy.c180039.

238. Reichman-Warmusz E, Domal-Kwiatkowska D, Matysiak N, et al. Tissue factor is unregulated in microvascular endothelial cells of patients with heart failure. *J Clin Pathol*. 2016;69:221-5. doi:10.1136/jclin-path-2015-203172.
239. Huxley VH, Kemp SS. Sex-Specific Characteristics of the Microcirculation. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:307-28. doi:10.1007/978-3-319-77932-4\_20.
240. Giamouzis G, Schelbert EB, Butler J. Growing evidence linking microvascular dysfunction with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003259. doi:10.1161/JAHA.116.003259.
241. Jonasson H, Fredriksson I, Larsson M, Strömberg T. Validation of speed-resolved laser Doppler perfusion in a multimodal optical system using a blood-flow phantom. *J Biomed Opt*. 2019;24(9):1-8. doi:10.1117/1.JBO.24.9.095002.
242. Lee JF, Barrett-O'Keefe Z, Garten RS, et al. Evidence of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2016;102:278-84. doi:10.1136/heartjnl-2015-308403.
243. Дремин В.В., Козлов И. О., Жеребцов Е. А. и др. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния микрогемолимфоциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16:42-9. doi:10.24884/16826655-2017-16-4- 42-49.
244. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure. *Compr Physiol*. 2015;6:187-214. doi:10.1002/cphy.c140055.
245. Флоря В.Г., Попович М.И., Костин С.И. и др. Ремоделирование периферических сосудов сопровождается становлением хронической недостаточности кровообращения у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 1998;38:14-9.
246. Mrowietz C, Franke RP, Pindur G, et al. Evaluation of LaserDoppler-Fluxmetry for the diagnosis of microcirculatory disorders. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019;71(2):129-35. doi:10.3233/CH-189402.

247. Dubin A, Henriquez E, Hernández G. Monitoring peripheral perfusion and microcirculation. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(3):173-80. doi:10.1097/MCC.0000000000000495.
248. Нарыжный С.Н., Легина О.К. Гаптоглобин как биомаркер. *Биомедицинская химия*, 2021; 67 (2): 105-118. doi: 10.18097/PBMC20216702105
249. Dobryszczyka W. Biological functions of haptoglobin – new pieces to an old puzzle. *European journal of clinical chemistry and clinical biochemistry : journal of the Forum of European Clinical Chemistry Societies* 1997, 35(9), 647–654.
250. Richards M. P. (2013). Redox reactions of myoglobin. *Antioxidants & redox signaling*, 18(17), 2342–2351. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4887>
251. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL Jr. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(11):1324-1340. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.014.
252. 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>
253. Frimat, Marie et al. “Hemolysis Derived Products Toxicity and Endothelium: Model of the Second Hit.” *Toxins* vol. 11,11 660. 13 Nov. 2019, doi:10.3390/toxins11110660
254. Alem MM. Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 29;20(13):3198. doi: 10.3390/ijms20133198. PMID: 31261886; PMCID: PMC6651535.
255. Zuchi C, Tritto I, Carluccio E, Mattei C, et al. Role of endothelial dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020; 25 (1):21-30. doi: 10.1007/s10741-019-09881-3.

256. di Masi A, De Simone G, Ciaccio C, D'Orso S, et al. Haptoglobin: From hemoglobin scavenging to human health. *Mol Aspects Med.* 2020 Jun;73:100851. doi:10.1016/j.mam.2020.100851
257. Rastogi, Ashish et al. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *European journal of heart failure* vol. 19,12 (2017): 1597-1605. doi:10.1002/ejhf.
258. Tikhomirova I, Petrochenko E, Muravyov A, et al. Microcirculation and blood rheology abnormalities in chronic heart failure. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017;65(4):383-391. doi:10.3233/CH-16206
259. Knaut M, Matschke K, Plötze K, Steinmann C, Mrowietz C, Jung F. Cutaneous and muscular microcirculation in patients with terminal heart failure awaiting transplantation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2012;52(2-4):217-227. doi:10.3233/CH-2012-1599
260. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008;27(6):608-619. doi:10.1080/15257770802138558
261. Халфина, Т. Н., Валеева, И. Х., Салихов, И. Г. (2011). Мочевая кислота как про-/антиоксидант у пациентов с подагрой. *Практическая медицина*, (52), 129-132.
262. Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiol Clin.* 2019;37(3):251-265. doi:10.1016/j.ccl.2019.04.001
263. Mukhin NA, Glybochko PV, Svistunov AA, Fomin VV, Kiyakbaev GG. *Ter Arkh.* 2016;88(6):4-8. doi:10.17116/terarkh20168864-8
264. Chiellini C, Santini F, Marsili A, et al. Serum haptoglobin: a novel marker of adiposity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2678-2683. doi:10.1210/jc.2003-031965



265. Vallianou NG, Evangelopoulos AA, Panagiotakos DB, et al. Associations of acute-phase reactants with metabolic syndrome in middle-aged overweight or obese people. *Med Sci Monit.* 2010;16(2):CR56-CR60.
266. Engström G, Hedblad B, Janzon L, Lindgärde F. Weight gain in relation to plasma levels of complement factor 3: results from a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2005;48(12):2525-2531. doi:10.1007/s00125-005-0021-6
267. Pinheiro Volp AC, Santos Silva FC, Bressan J. Hepatic inflammatory biomarkers and its link with obesity and chronic diseases. *Nutr Hosp.* 2015;31(5):1947-1956. Published 2015 May 1. doi:10.3305/nh.2015.31.5.8525
268. Cvetinovic N, Sekularac N, Haehling SV, et al. The  $\beta$ -blocker uptitration in elderly with heart failure regarding biomarker levels: CIBIS-ELD substudy. *Biomark Med.* 2018;12(11):1261-1270. doi:10.2217/bmm-2018-0136
269. Nielsen R, Jorsal A, Tougaard RS, et al. The impact of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide on natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(11):2141-2150. doi:10.1111/dom.14135
270. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(1):30-38. doi:10.1038/nrcardio.2016.163
271. Francis GS. Plasma BNP concentration predicted the presence of heart failure. *Evid Based Cardiovasc Med.* 1998;2(2):55-56. doi:10.1016/s1361-2611(98)80096-1
272. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):820-834. doi:10.1053/j.ajkd.2013.12.006
273. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(16):e840-e878. doi:10.1161/CIR.0000000000000664

274. El Boustany R, Tasevska I, Meijer E, et al. Plasma copeptin and chronic kidney disease risk in 3 European cohorts from the general population. *JCI Insight*. 2018;3(13):e121479. Published 2018 Jul 12. doi:10.1172/jci.insight.121479
275. Соловьева А.Е., Виллевальде С.В., Балашова А.А., Кобалава Ж.Д. (2016). Оценка плотности печени при фиброэластометрии у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Евразийский кардиологический журнал*, (3), 125-125.
276. Christ-Crain M. Vasopressin and Copeptin in health and disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(3):283-294. doi:10.1007/s11154-019-09509-9
277. Титов Владимир Николаевич, Щекотова А.П. (2018). Филогенетическая теория общей патологии. Перициты. Функция дистального отдела артериального русла. Метаболическая артериальная гипертензия и гиповолемия при шоке. *Клиническая лабораторная диагностика*, 63 (2), 68-78.
278. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина (1975)
279. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. (2017). Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. *Российский кардиологический журнал*, (9 (149)), 83-92.
280. Zanolli L, Lentini P, Briet M, et al. Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(6):918-928. doi:10.1681/ASN.2019020117
281. Alem MM. Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3198. Published 2019 Jun 29. doi:10.3390/ijms20133198
282. Singh RB, Hristova K, Fedacko J, El-Kilany G, Cornelissen G. Chronic heart failure: a disease of the brain. *Heart Fail Rev*. 2019;24(2):301-307. doi:10.1007/s10741-018-9747-3

283. Kazory A, Ronco C. Hepatorenal Syndrome or Hepatocardiorenal Syndrome: Revisiting Basic Concepts in View of Emerging Data. *Cardiorenal Med.* 2019;9(1):1-7. doi:10.1159/000492791
284. Ancion A, Allepaerts S, Robinet S, Oury C, Pierard LA, Lancellotti P. Serum albumin level and long-term outcome in acute heart failure. *Acta Cardiol.* 2019;74(6):465-471. doi:10.1080/00015385.2018.1521557
285. Prenner SB, Kumar A, Zhao L, et al. Effect of Serum Albumin Levels in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (from the TOPCAT Trial). *Am J Cardiol.* 2020;125(4):575-582. doi:10.1016/j.amjcard.2019.11.006
286. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3
287. Titov VN, Shiriaeva IuK. *Klin Lab Diagn.* 2011;(4):3-14.
288. Tadic M, Pieske-Kraigher E, Cuspidi C, et al. Right ventricular strain in heart failure: Clinical perspective. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(10):562-571. doi:10.1016/j.acvd.2017.05.002
289. Secher NH, Volianitis S. Are the arms and legs in competition for cardiac output? *MedSciSportExerc.* 2006;38(10):1797-1803. doi:10.1249/01.mss.0000230343.64000.ac
290. Brands MW, Fitzgerald SM, Hewitt WH, Hailman AE. Decreased cardiac output at the onset of diabetes: renal mechanisms and peripheral vasoconstriction. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(5):E917-E924. doi:10.1152/ajpendo.2000.278.5.E917
291. Zelis R, Flaim SF, Liedtke AJ, Nellis SH. Cardiocirculatory dynamics in the normal and failing heart. *Annu Rev Physiol.* 1981;43:455-476. doi:10.1146/annurev.ph.43.030181.002323