

Эндотелиальная микрососудистая дисфункция и ее взаимосвязь с уровнем гаптоглобина у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности

Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А.* , Беляев Ю.Г., Кучерова Ю.С., Казадаева А.В.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель. Изучить взаимосвязи уровня гаптоглобина и основных показателей микроциркуляции (МКЦ) у пациентов с разными фенотипами хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. Пациентам с различными фенотипами ХСН II-IV функционального класса по NYHA (n=80) проведено общеклиническое обследование, определение уровня сывороточного гаптоглобина методом твердофазного иммуноферментного анализа, оценка состояния МКЦ на медиальной поверхности верхней трети голени методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Результаты. Среди больных ХСН выделены пациенты с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ; n=27, промежуточной ФВ (СНпФВ; n=25) и низкой ФВ (СНнФВ; n=28). Медианное значение гаптоглобина составило в группе СНсФВ 1387,6 [747,5; 1946,9] мг/л, в группе СНпФВ – 1583,4 [818,9; 2201,4] мг/л, в группе СНнФВ – 968,5 [509,5; 1324,4] мг/л. При проведении корреляционного и бутстрап анализа выявлены статистически значимые взаимосвязи гаптоглобина и амплитуд эндотелиального частотного диапазона (Аэ) в группах СНпФВ (r=-0,628; 95% доверительный интервал [ДИ] -0,256; -0,825, p=0,003) и СНнФВ (r=-0,503, 95% ДИ -0,089; -0,803, p=0,02. Выявлена отрицательная взаимосвязь уровня гаптоглобина с Kv и σ , а также получена формула расчета значения гаптоглобина, прогнозируемого на основании амплитудного показателя эндотелиального частотного диапазона: [гаптоглобин]=1787-(4053×Аэ).

Заключение. Многофакторное влияние гаптоглобина реализуется как в центральном, так и периферическом механизмах регуляции МКЦ. Низкие значения гаптоглобина в плазме крови следует рассматривать как потенциальный маркер развития осложнений и использовать в комплексной оценке состояния пациентов с ХСН. Оценка диагностической и прогностической значимости гаптоглобина, особенно у больных СНпФВ, требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, микроциркуляция, гаптоглобин, эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г., Кучерова Ю.С., Казадаева А.В. Эндотелиальная микрососудистая дисфункция и ее взаимосвязь с уровнем гаптоглобина у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):674-682. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-05.

Endothelial Microvascular Dysfunction and Its Relationship with Haptoglobin Levels in Patients with Different Phenotypes of Chronic Heart Failure

Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A.* , Beliaev I.G., Kucherova Ju.S., Kazadaeva A.V.
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To study the relationship between the level of haptoglobin and the main indicators of microcirculation (MC) in patients with different phenotypes of chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. Patients with different phenotypes of functional class II-IV chronic heart failure according to NYHA (n=80) underwent a general clinical examination, determination of the serum haptoglobin level by enzyme-linked immunosorbent assay, as well as an assessment of the MC state on the medial surface of the upper third of the leg by laser Doppler flowmetry (LDF).

Results. Patients with CHF included patients with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF; n=27, intermediate ejection fraction (HFmrEF; n=25) and reduced ejection fraction (HFrfEF; n=28). The median value of haptoglobin in the HFpEF group was 1387.6 [747.5; 1946.9] mg/l, in the HFmrEF group was 1583.4 [818.9; 2201.4] mg/l, in the HFrfEF group was 968.5 [509.5; 1324.4] mg/l. Correlation analysis revealed statistically significant relationships between haptoglobin and the amplitudes of the endothelial frequency range (Ae) in the groups of HFmrEF (r=-0.628, 95% confidence interval [CI] -0.256; -0.825, p=0.003) and HFrfEF (r=-0.503, 95% CI -0.089; -0.803, p=0.02). A negative relationship between the haptoglobin level and Kv and σ was revealed, as well as a formula for calculating the value of haptoglobin was obtained, which is predicted on the basis of the amplitude index of the endothelial frequency range: [haptoglobin]=1787-(4053×Ae).

Conclusion. The multifactorial effect of haptoglobin is realized in the central and peripheral mechanisms of MC regulation. Low values of haptoglobin in blood plasma should be considered as a potential marker for the development of complications and used in a comprehensive assessment of the state of patients with CHF. Evaluation of the diagnostic and prognostic significance of haptoglobin, especially in patients with HFmrEF, requires further study.

Key words: chronic heart failure, ejection fraction, microcirculation, haptoglobin, endothelial dysfunction.

For citation: Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Beliaev I.G., Kucherova Ju.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. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-05.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dragomiretskaya_natalia@mail.ru

Received/Поступила: 08.07.2021

Accepted/Принята в печать: 09.09.2021

Введение

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает к себе связь воспаления с возникновением, течением и прогнозом хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1,2]. Одним из провоспалительных острофазных белков плазмы крови, синтезируемых печенью, является гаптоглобин, впервые описанный Polonovski M. и Gayle M.F. в 1938 г. [3]. Позднее гаптоглобин был выделен в иммунных клетках (нейтрофилах и моноцитах), а также в адипоцитах [4-7].

Основная функция гаптоглобина, относящегося к фракции альфа-2-глобулинов, – уменьшение токсичности свободных форм гемоглобина и миоглобина, являющихся мощными оксидантами. Токсичность свободного гемоглобина, находящегося в плазме вне эритроцитов, проявляется перегрузкой организма продуктами его разрушения – железом, билирубином, порфиринами, активацией процессов свободно-радикального окисления, нарушением синтеза аденозинтрифосфата и тканевой гипоксией. Благодаря способности образовывать комплекс (гемоглобин-гаптоглобин), который распознается скавенджер-рецептором макрофагов CD163, обеспечивается захват гемоглобина ретикуло-эндотелиальной системой селезенки и макрофагов, и его расщепление до глобина и гема, дальнейшее разрушение которого осуществляется в печени при участии гем-оксигеназы и биливердин-редуктазы [6-10]. Количество гаптоглобина, циркулирующее в плазме крови здорового человека, является достаточным для связывания до 3 г свободного гемоглобина [11], в условиях воспаления его содержание значительно увеличивается. При нарушении данного механизма свободно циркулирующий гемоглобин, гем и железо начинают участвовать в окислительно-восстановительных реакциях, что приводит к высвобождению свободных радикалов с мощной окислительной активностью, что, в свою очередь, способствует развитию иммуновоспалительного синдрома, повреждению эндотелия капилляров и циркуляторной гипоксии, которая взаимосвязана с микроциркуляторными нарушениями при ХСН [11-13]. Однако до настоящего времени отсутствуют исследования, посвященные изучению уровня гаптоглобина у больных ХСН и оценке его взаимосвязей с микроциркуляторной дисфункцией у больных ХСН, что и определило цель нашего исследования: изучить взаимосвязи уровня гаптоглобина и основных показателей микроциркуляции (МКЦ) у пациентов с разными фенотипами ХСН.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 80 пациентов с ХСН, госпитализированных в кардиологическое и терапевтическое отделения Университетской клинической больницы №4 (Сеченовский Университет).

Критерии включения: ХСН II-IV функционального класса (ФК NYHA), осложнившая течение ишемической болезни сердца (ИБС) и/или артериальной гипертонии (АГ), длительностью не менее 6 мес, возраст пациентов старше 18 лет.

Критерии исключения: злокачественные новообразования, в том числе лимфо- и миелопролиферативные; тяжелая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа; сахарный диабет 1 типа; анемия средней и тяжелой степени; поражения кожи в области наложения светового зонда.

Функциональный класс (ФК) ХСН оценивался согласно шкале оценки клинического состояния в модификации Мареева В.Ю. [1]. Наряду со стандартным общеклиническим обследованием, включавшем общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмму, электрокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, рентгенографию органов грудной клетки в первые 1-2 сут госпитализации всем пациентам определяли уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (В-типа; NT-proBNP) в плазме крови методом иммуноферментного анализа (BNP-fragment, Biomedica, Австрия), а также уровень гаптоглобина методом твердофазного иммуноферментного анализа (Assay Max Human Haptoglobin ELISA, США). Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате TOSHIBA XARIO SSA-660A (Япония) по стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществами эхокардиографии [14]. Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) определяли методом Simpson. По величине ФВ ЛЖ пациенты были разделены на 3 группы, соответствующие фенотипам ХСН: с сохраненной ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ (СНсФВ), промежуточной ФВ ЛЖ 40-49% (СНпФВ) и низкой ФВ ЛЖ $< 40\%$ (СНнФВ) [1].

Состояние МКЦ изучали на медиальной поверхности верхней трети голени в положении больного сидя методом ЛДФ с использованием лазерного анализатора «ЛАЗМА-ПФ» (НПП «Лазма», Москва), обеспечивающего определение показателей микрокровотока в относительных (перфузионных) единицах (П.Е.) (при скорости кровотока 0,8-4,5 мм/с указанный показатель составляет 7-20 относительных единиц с пределами допустимого отклонения $\pm 20\%$) при мощности непрерывного лазерного излучения на выходе анализатора не более 1 мВт и длине волны 850 нм. Исследование проводилось в стандартизированных условиях: в помещении с температурой $+24 \pm 1^\circ\text{C}$, в течение 15 мин после 20 минутного адаптационного периода; все участники исследования воздерживались от употребления пищи, кофеин-содержащих и алкогольных напитков, курения, физических упражнений, по крайней мере, за 2 ч до исследования.

После измерения методом ЛДФ основных параметров МКЦ, таких как постоянная составляющая перфузии (ПМ), нутритивный компонент МКЦ ($M_{\text{нупр}}$), шунтовой компонент МКЦ ($M_{\text{шунт}}$), сегменты записи ЛДФ-граммы были проанализированы на наличие артефактов, применен фильтр по данным гироскопа и дыхательной пробы, и при помощи программного обеспечения LDF 3.1 LAZMAMC (НПП «Лазма», Москва) в автоматическом режиме были рассчитаны среднеквадратические отклонения колебаний перфузии (σ), коэффициенты вариации (K_v) и проведен метод вейвлет-преобразования, представляющий собой цифровую обработку сигнала с построением поверхности в трехмерном (частота-время-коэффициент) или графика в двумерном (частота-коэффициент) пространстве (рис. 1) для выделения частот активных и пассивных факторов регуляции, определения мощности их спектров и оценки вклада каждого из них в результирующую мощность суммарного сигнала [15, 16].

По результатам вейвлет-преобразования в частотном интервале регистрации 0,007-1,6 Гц были ранжированы диапазоны, соответствующие активным факторам регуляции – эндотелиальной (Аэ; 0,007-0,017 Гц), симпатической (Ан; 0,023-0,046 Гц), миогенной (Ам; 0,06-0,15 Гц) составляющим, а также пассивным, формирующимся вне системы МКЦ, дыхательной (Ад; 0,21-0,6 Гц) и сердечной (Ас; 0,7-1,6 Гц) составляющим частотного спектра регуляторной активности [15, 16].

При проведении ЛДФ установка световодного зонда может производиться на произвольный участок по-

верхности кожи в зависимости от задач исследования, поэтому метод не имеет ограничений по выбору тестируемой области [15]. У 15 (18,8%) больных в нашем исследовании имелись повышенные риски развития облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, обусловленные сочетанием АГ, ИБС и сахарного диабета 2 типа. Также у части пациентов, принявших участие в исследовании, имелись признаки тяжелой ХСН, проявляющейся не только периферическими отеками, но и лимфореей, в качестве точки регистрации параметров МКЦ нами была выбрана медиальная поверхность верхней трети голени, а не «стандартная точка» на тыльной поверхности 1 пальца стопы.

В связи с отсутствием данных о нормальных показателях, характерных для выбранной нами точки регистрации ЛДФ-граммы, в качестве группы контроля в исследование было включено 15 здоровых добровольцев в возрасте 48 ± 9 лет, некурящих и не злоупотребляющих алкоголем и не имеющих симптомов сердечно-сосудистых, онкологических, респираторных, аутоиммунных заболеваний, анемии и почечной недостаточности.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) (протокол №31-20) и выполнено в соответствии со стандартами, установленными Хельсинской Декларацией и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Все участники дали письменное информированное согласие.

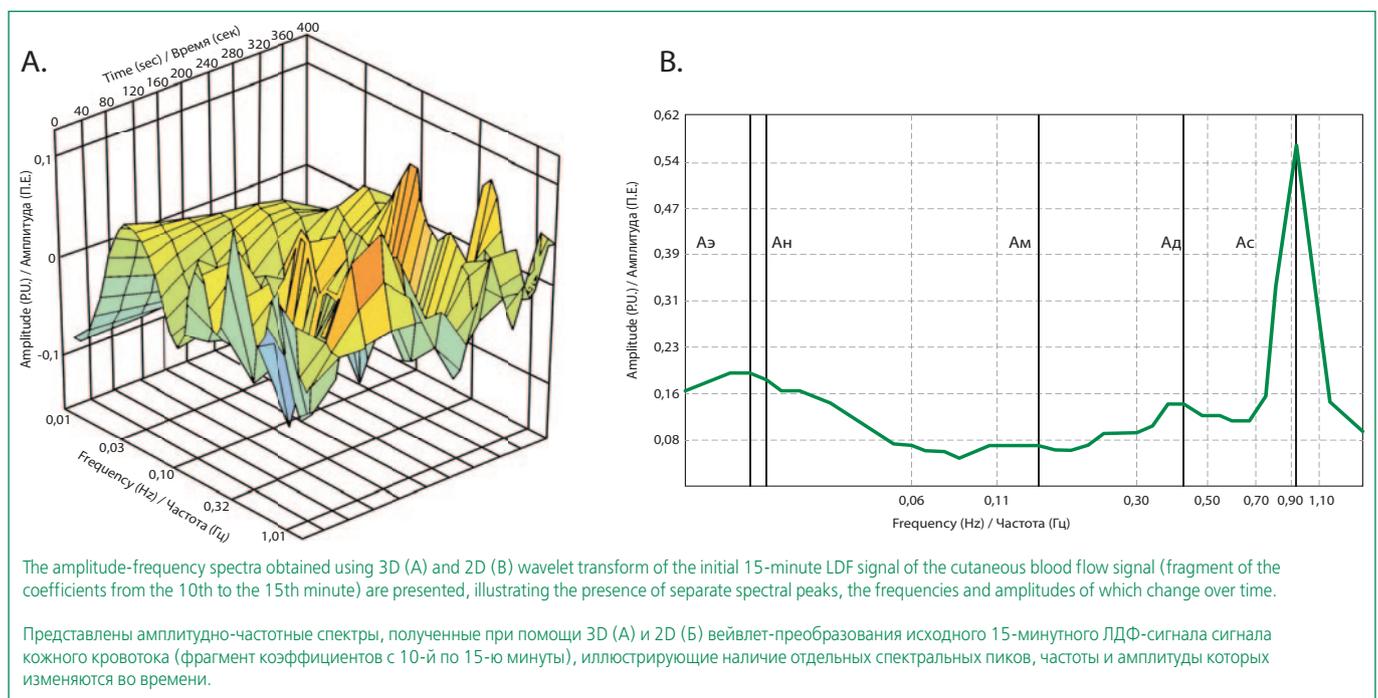


Figure 1. Graphical representation of 3D (A) and 2D (B) wavelet transform of laser Doppler flowmetry image
Рисунок 1. Графическое представление 3D (А) и 2D (Б)-вейвлет-преобразования ЛДФ-граммы

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программы Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Данные проанализированы на нормальность распределения методом оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса, а также графическим методами. Для выявления статистически значимых различий между группами был применен критерий Краскела-Уоллиса (one-way ANOVA) с последующим анализом парных различий. Для выявления корреляционных взаимосвязей использовался метод Пирсона для нормального распределения и Спирмена для ненормального распределения. Для получения максимально точных корреляционных оценок и распространения результатов на всю популяцию был применен бутстрап анализ с определением 95%-го доверительного интервала (95%ДИ) с коррекцией смещения и ускорением. Для построения модели регуляции гаптоглобина был использован однофакторный регрессионный анализ. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ХСН представлена в табл. 1.

У большинства пациентов имелись избыточная масса тела или ожирение 1-2 степени, часть имели сахарный диабет 2 типа. Нарушения ритма сердца (пароксизмальная или постоянная фибрилляция предсердий или желудочковые экстрасистолы высоких градаций) были выявлены более чем у половины пациентов.

При выделении фенотипов ХСН по степени систолической дисфункции левого желудочка у 27 (33,75%) пациентов имелась СНсФВ, у 25 (31,25%) – СНпФВ, у 28 (35,0%) – СНнФВ. Пациенты в выделенных фе-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with CHF (n=80)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ХСН (n=80)

Параметр	Значение
Возраст, лет	72±11
Мужчины, n (%)	39 (54)
ИМТ, кг/м ²	32,0 [25,0; 47,2]
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	15 (18,8%)
НРСа, n (%)	46 (57,6)
ФВ ЛЖ, %	44 [38; 55]
ФК ХСН (NYHA), n (%)	
II	56 (70)
III	16 (20)
IV	8 (10)

Данные представлены в виде М±SD или Me [25%; 75%], если не указано иное

^a пароксизмальная или постоянная фибрилляция предсердий, желудочковые экстрасистолы высоких градаций

CHF – chronic heart failure

ИМТ – индекс массы тела, НРС – нарушения ритма сердца, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA – New York Heart Association

нотипических группах были сопоставимы по полу, возрасту и основным биохимическим показателям (табл. 2).

По результатам иммуноферментного анализа отмечены статистически значимо более низкие уровни гаптоглобина в группе СНнФВ.

При сравнительном анализе изменения уровней биологически активных молекул, участвующих в патогенезе ХСН, нами наблюдалась четкая тенденция увеличения концентрации NT-proBNP по мере усугубления признаков систолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных ХСН. Аналогичных трендов уровня гап-

Table 2. Comparative clinical and laboratory characteristics of patients with different CHF phenotypes

Таблица 2. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика больных с разными фенотипами ХСН

Параметр	СНсФВ (n=27)	СНпФВ (n=25)	СНнФВ (n=28)
Возраст, лет	76 [65; 83]	74 [61; 80]	72 [67; 82]
Мужчины/Женщины, n (%)	9 (33,3)/18 (66,7)	10 (40)/15 (60)	18 (64,3)/10 (35,7)*
ИМТ, кг/м ²	29,2 [25,6; 34,6]	36 [26,5; 47,2]	26 [22,4; 36,0]
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,0; 6,5]	6,6 [5,7; 7,5]	6,3 [5,2; 7,7]
Общий холестерин, ммоль/л	5,47 [3,97; 6,12]	4,97 [3,35; 6,19]	4,19 [3,26; 5,76]
Гемоглобин, г/л	134 [129; 143]	133 [115; 140]	136 [121; 140]
СКФ, мл/мин/1,73м ²	55,3 [43; 61,5]	47,1 [32,1; 57,1]	48,5 [39,0; 57,0]
NT-proBNP, пг/мл	786 [439; 1480]	1939 [1101; 3021]*	2112 [1463; 4525]*†
Гаптоглобин, мкг/мл	1387,6 [747,5; 1946,9]	1583,4 [818,9; 2201,4]	968,5 [509,5; 1324,4]*†

Данные представлены в виде Me [25%; 75%], если не указано иное

* $p < 0,05$ при сравнении с группой СНсФВ, † $p < 0,05$ при сравнении с группой СНпФВ

CHF – chronic heart failure

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI), NT-proBNP – N-концевой предшественник натрийуретического пептида

тоглобина отмечено не было: максимальные концентрации последнего выявлены при СНпФВ, а минимальные – при СНнФВ. При этом отсутствовала зависимость уровня гаптоглобина от величины скорости клубочковой фильтрации.

Сравнительный анализ состояния МКЦ показал отсутствие статистически значимых различий показателя МКЦ (ПМ) у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ и у здоровых лиц (табл. 3), однако у больных ХСН нами было отмечено значимое снижение Kv. При оценке различий в показателях МКЦ статистически значимые различия между группой контроля и больными ХСН с ФВ ЛЖ < 50% были найдены для Kv, а также для активных факторов регуляции МКЦ (Аэ, Ан, Ам).

Результаты корреляционного анализа показателей гаптоглобина и параметров МКЦ у пациентов с различными фенотипами ХСН представлены в табл. 4.

Для подтверждения корреляций на большом объеме выборки с целью расчета 95% ДИ для корреляций гаптоглобина и показателей МКЦ данные были подвергнуты процедуре бутстраппинга. В группе больных СНсФВ 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 СНпФВ – $r = -0,628$ [95% ДИ -0,256; -0,825]; $p = 0,003$; при СНнФВ – $r = -0,503$ [95% ДИ -0,089; -0,803], $p = 0,02$.

Для определения силы и направления связи, а также для построения модели регуляции зависимой переменной [гаптоглобин] от независимой переменной

[Аэ] был применен однофакторный линейный регрессионный анализ, результаты которого представлены в табл. 5 и рис. 2.

Таким образом, прогнозируемое значение гаптоглобина будет рассчитываться по формуле:

$$[\text{гаптоглобин}] = b_0 + (b_{1x} \text{ Аэ})$$

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

Обсуждение

Известно, что развитие и прогрессирование ХСН происходит вместе с нарушением процессов регуляции МКЦ как на центральном, так и на периферическом уровне [1-2, 16], что ведет к изменению перфузии тканей и активации свободнорадикальных реакций, протекающих, в том числе, при участии острофазового белка гаптоглобина, которому присущи важные биологические эффекты (связывание гемоглобина, защита клеток от токсичных радикалов, ингибирование действия оксида азота, предотвращение повреждения почек, стимуляция и поддержание ангиогенеза и иммуномодулирующий эффект) [17, 18]. Предполагается, что гаптоглобин может играть заметную роль в прогрессировании ХСН, однако данные, касающиеся динамики этого биохимического показателя у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, весьма противоречивы. Так, в крупном шведском популяционном исследовании в рамках «профилактического

Table 3. Basic parameters of microcirculation in patients with different CHF phenotypes and in the control group

Таблица 3. Основные параметры микроциркуляции у пациентов с разными фенотипами ХСН и в группе контроля

Параметр	СНсФВ (n=27)	СНпФВ (n=25)	СНнФВ (n=28)	Группа контроля (n=15)
ПМ, П.Е.	7,38 [6,53; 8,76]	8,00 [6,34; 8,64]	6,70 [6,00; 7,98]	6,32 [5,54; 7,94]
M _{нупр}	1,74 [1,27; 2,50]	2,18 [1,52; 2,45]	1,47 [1,36; 2,06]*†	2,25 [1,55; 3,31]
M _{шунт}	5,54 [4,31; 6,84]*	5,21 [4,72; 6,03]*	5,05 [4,45; 6,02]*	3,99 [1,55; 3,31]
Kv, %	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]*†	0,08 [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]

Данные представлены в виде Ме [25%; 75%]

* $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля, † $p < 0,05$ при сравнении с группой СНсФВ, †† $p < 0,05$ при сравнении с группой СНпФВ

CHF – chronic heart failure

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ПМ – показатель микроциркуляции, M_{нупр} – нутритивный компонент микроциркуляции, M_{шунт} – шунтовой компонент микроциркуляции, σ – среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии, Kv – коэффициент вариации, Аэ – амплитудный показатель эндотелиального частотного диапазона, Ам – амплитудный показатель миогенного частотного диапазона, Ан – амплитудный показатель нейрогенного частотного диапазона, Ад – амплитудный показатель дыхательного частотного диапазона, Ас – амплитудный показатель кардиального (сердечного) частотного диапазона

Table 4. Correlation coefficients of haptoglobin levels and microcirculation indices in patients with different CHF phenotypes
Таблица 4. Коэффициенты корреляции уровней гаптоглобина и показателей МКЦ у больных с различными фенотипами ХСН

Параметр	СНсФВ (n=27)	СНпФВ (n=25)	СНнФВ (n=28)
	Уровень гаптоглобина		
ПМ, П.Е.	-0,384	-0,300	-0,176
M _{нутр.} , П.Е.	-0,176	-0,258	0,181
M _{шунт.} , П.Е.	-0,224	-0,241	-0,283
Kv, %	-0,293	-0,604*	-0,184
σ, П.Е.	-0,317	-0,613*	-0,266
Аэ, П.Е.	-0,129	-0,628*	-0,503*
Ан, П.Е.	-0,055	-0,315	-0,122
Ам, П.Е.	-0,015	-0,435	0,035
Ад, П.Е.	0,150	-0,314	-0,022
Ас, П.Е.	-0,109	-0,471*	-0,317

* - p<0,05 (коэффициенты корреляции Спирмена)
CHF – chronic heart failure
СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ПМ – показатель микроциркуляции, M_{нутр.} – нутритивный компонент микроциркуляции, M_{шунт.} – шунтовой компонент микроциркуляции, σ – среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии, Kv – коэффициент вариации, Аэ – амплитудный показатель эндотелиального частотного диапазона, Ам – амплитудный показатель миогенного частотного диапазона, Ан – амплитудный показатель нейрогенного частотного диапазона, Ад – амплитудный показатель дыхательного частотного диапазона, Ас – амплитудный показатель кардиального (сердечного) частотного диапазона

Table 5. Results of univariate regression analysis of the haptoglobin concentration dependence on the amplitudes of the endothelial frequency range (Ae)

Таблица 5. Результаты однофакторного регрессионного анализа зависимости концентрации гаптоглобина от амплитуд эндотелиального частотного диапазона (Аэ)

	b0	Стандартная ошибка b0	b1	Стандартная ошибка b1	p
Аэ	1787	190,362	-4053	1505	0,009

b0 – константа, b1 – коэффициент регрессии, Аэ – значение предиктора

проекта Мальме» на основании наблюдения 6071 пациентов в течение более 22 лет было показано, что увеличение концентрации 5 острофазовых провоспалительных белков (фибриногена, церулоплазмينا, гаптоглобина, орозомукоида и альфа 1-антитрипсина) ассоциировано с повышенным риском инфаркта миокарда, инсульта и ХСН [19].

Напротив, Naas В. и соавт. указали на неблагоприятный прогностический эффект низкого уровня гаптоглобина у пациентов с острым инфарктом миокарда [20]. Lu D.У. и соавт. по результатам наблюдения 41 пациентов, госпитализированным с клиникой острой декомпенсированной сердечной недостаточности, также показали, что снижение концентрация 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 [21]. 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 [1]. Известно, что уменьшение концентрации гаптоглобина негативно сказывается на его способности реализовывать антиоксидантную и противовоспалительную функцию [1, 3, 18]. Это опосредовано 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 [21]. 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 [22].

С учетом этих данных нами был выполнен линейный

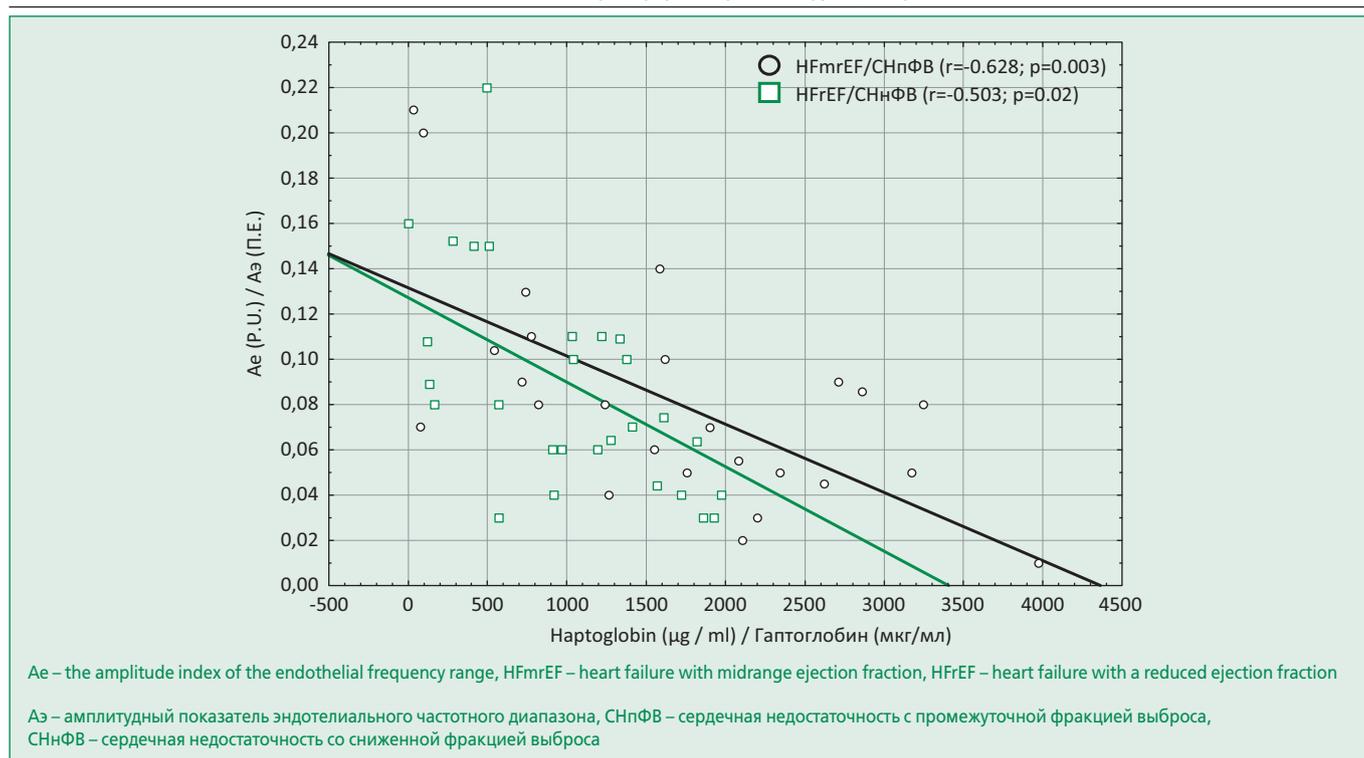


Figure 2. Correlation of haptoglobin levels and Ae in heart failure patients with intermediate and reduced left ventricular ejection fraction

Рисунок 2. Корреляции уровня гаптоглобина и Aэ у больных СНпФВ и СНнФВ

однофакторный анализ, по результатам которого была получена статистически значимая умеренной силы отрицательная связь уровней гаптоглобина и амплитуд эндотелиального частотного диапазона (Aэ) у больных ХСН с ФВ ЛЖ < 50%. Нами предложена формула прогнозируемого значения уровня гаптоглобина в зависимости от уровня амплитуд Aэ. 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 [23]. 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 [2, 4, 12, 18]. 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 дан-

ного белка, определенный у наиболее клинически тяжелой группы больных СНнФВ, может говорить о декомпенсации процессов, связанных с истощением антиокислительных буферов организма и высокой активности системного воспаления у пациентов с ХСН [12, 19], а также свидетельствует о нарушении функции печени в рамках сердечно-печеночного синдрома [24] – одного из проявлений синдрома полиорганной недостаточности, характерной для терминальной стадии ХСН [1].

На основании полученных данных об отсутствии зависимости между уровнями гаптоглобина и СКФ и степенью систолической дисфункции можно предполагать, что уменьшение сердечного выброса и 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.

По нашему мнению выявленная статистически значимая отрицательная связь между уровнем гаптоглобина и Aэ в группах со сниженной и промежуточной ФВ указывает на индукцию синтеза гаптоглобина в ответ на развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, диагностируемой на основании снижения амплитуд Aэ у пациентов с ХСН при сравнении с группой контроля. Frimat M. и соавт. показали первичное повреждение именно эндотелия при перегрузке ан-

тиоксидантных систем [25], что перекликается с данными М.М. Alem и соавт. [26]. Вероятно, у больных с ХСН наблюдаются параллельно протекающие процессы активации регуляторных гуморальных систем и формирования микрососудистой дисфункции, тонкие механизмы взаимодействия которых требуют дальнейшего изучения.

Полученные нами данные о сохранении постоянства показателя микроциркуляции (ПМ) даже при значительно выраженной систолической дисфункции, в том числе, при ХСНФВ, весьма актуальны. Это свидетельствует о чрезвычайной важности поддержания постоянства кровотока в микроциркуляторном русле для сохранения гомеостаза как на уровне отдельных органов и тканей, так и всего организма в целом.

Отмеченное в исследовании значимое по сравнению с группой контроля снижение Kv у пациентов с ХСН, максимально выраженное при ХСНФВ, является отражением ригидности ПМ, что, вероятно, служит проявлением ограничения компенсаторных резервов микроциркуляторного русла при ХСН.

В то же время выявленная отрицательная взаимосвязь гаптоглобина с Kv и σ является признаком увеличения напряженности регуляторных систем и уменьшения резервов адаптации МКЦ по мере снижения концентрации гаптоглобина. Так, в группе СНФВ при минимальном значении Kv отмечается максимальное значение уровня гаптоглобина, что может говорить о том, что реализация его органопротективной функции у этих больных достигает максимальных значений и не требует активной модуляции МКЦ для сохранения перфузии тканей [26,28]. Rastogi A. и соавт. выдвинули гипотезу, что пациенты с СНФВ неоднородны и непостоянны – пациенты с течением времени могут

перемещаться как в группу с СНФВ, так и в группу СНсФВ [29], а, следовательно, пациенты с СНФВ находятся в «точке бифуркации» с наивысшей напряженностью компенсаторных систем организма, определяющих их дальнейший прогноз.

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты могут дополнить представления о патофизиологической роли гаптоглобина при ХСН. Выявленные взаимосвязи уровня гаптоглобина с амплитудными показателями эндотелиального частотного диапазона позволяют рассматривать гаптоглобин в качестве одного из гуморальных медиаторов прогрессирования эндотелиальной дисфункции у больных ХСН. Можно полагать, что более низкие значения плазменного уровня гаптоглобина следует рассматривать в качестве потенциального маркера развития осложнений и использовать в комплексной оценке прогноза пациентов, в том числе, с целью диагностики сердечно-печеночного синдрома.

Оценка диагностической и прогностической значимости гаптоглобина, особенно, у больных СНФВ, требует дальнейшего изучения как с целью расширения наших представлений о патогенезе ХСН, так и для поиска новых методов коррекции эндотелиальной дисфункции и подходов к лечению ХСН.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета.

Funding: The study was performed with the support of the Sechenov University.

References / Литература

1. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158 (In Russ.) [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(6S):8-158]. DOI:10.18087/cardio.2475.
2. 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):1324-40. DOI:10.1016/j.jacc.2020.01.014.
3. Polonsky M, Gayle MF. Existence dans le plasma sanguine d'une substance activant enaction peroxydasque de hemoglobine. *C R Soc Biol*. 1938;129:457-461.
4. Andersen CBF, Støedkilde K, Sæderup KL, et al. Haptoglobin. *Antioxid Redox Signal*. 2017; 26(14):814-31. DOI: 10.1089/ars.2016.6793.
5. Maffei M, Barone I, Scabia G, Santini F. The Multifaceted Haptoglobin in the Context of Adipose Tissue and Metabolism. *Endocr Rev*. 2016;37(4):403-16. DOI:10.1210/er.2016-1009.
6. Levy AP, Asleh R, Blum S, Levy NS, et al. Haptoglobin: basic and clinical aspects. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12(2):293-304. DOI: 10.1089/ars.2009.2793.
7. Thomsen JH, Ezerodt A, Svendsen P, Moestrup SK. The haptoglobin-CD163-heme oxygenase-1 pathway for hemoglobin scavenging. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;213:523652. DOI:10.1155/2013/523652.
8. Tamara S, Franc V, Heck AJR. A wealth of genotype-specific proteoforms fine-tunes hemoglobin scavenging by haptoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(27): 15554-64. DOI:10.1073/pnas.2002483117.
9. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature*. 2001;409(6817):198-201. DOI:10.1038/35051594.
10. Schaer DJ, Vinchi F, Ingoglia G, et al. Haptoglobin, hemopexin, and related defense pathways—basic science, clinical perspectives, and drug development. *Front Physiol*. 2014;5:415. DOI:10.3389/fphys.2014.00415.
11. Buehler PW, Vallelan F, Mikolajczyk MG, et al. Structural stabilization in tetrameric or polymeric hemoglobin determines its interaction with endogenous antioxidant scavenger pathways. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(8):1449-62. DOI:10.1089/ars.2008.2028.
12. MacKellar M, Vigerust DJ. Role of haptoglobin in health and disease: a focus on diabetes. *Clin Diabetes*. 2016;34(3):148-57. DOI:10.2337/diaclin.34.3.148.
13. Pontone G, Andreini D, Guaricci AI, et al. Association between haptoglobin phenotype and microvascular obstruction in patients with STEMI: a cardiac magnetic resonance study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(6):1007-17. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.03.004.
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. DOI:10.1016/j.echo.2014.10.003.
15. Krupatkin AI, Sidorov VV, Tankanag AV, Chemeris NK. Diagnostics of the functional state of microcirculation by laser Doppler flowmetry. In: Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of the state of microcirculatory-tissue systems: Fluctuations, information, nonlinearity. Guide for Physicians. Moscow: Lenand; 2016. p.156-251 (In Russ.) [Крупаткин А.И., Сидоров В.И., Танканг А.В., Чемерис Н.К. Диагностика функционального состояния микрогемодинамики методом лазерной доплеровской флоуметрии. В: Крупаткин А.И., Сидоров В.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М.: Ленанд; 2016. с.156-251].
16. Makolkin VI, Podzolkov VI, Branko VV, et al. Microcirculation in cardiology. Moscow: Vizart; 2004 (In Russ.) [Маколкин В.И., Подзолков В.И., Бранько В.В., и др. Микроциркуляция в кардиологии. М.: Визарт; 2004].
17. Fernandes DC, Araujo TLS, Laurindo FR, Tanaka LY. Endocrine function and metabolic interaction. In: Lilly LS, ed. *Pathophysiology of Heart Disease*. 6th ed. Baltimore, MD: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p.85-92.
18. Naryzhny SN, Legina OK. Haptoglobin as a biomarker. *Biomed Khim*. 2021;67(2):105-18. (in Russ.). [Нарыжный С.Н., Легина О.К. Гаптоглобин как биомаркер. Биомедицинская Химия. 2021;67(2):105-18]. DOI:10.18097/PBMC20216702105.
19. 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):617-22. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.038.
20. Haas B, Serchi T, Wagner DR, et al. Proteomic analysis of plasma samples from patients with acute myocardial infarction identifies haptoglobin as a potential prognostic biomarker. *Journal of Proteomics*. 2011;75(1):229-36. DOI:10.1016/j.jprot.2011.06.028.
21. Lu DY, Lin C P, Wu CH, et al. 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):20-7. DOI:10.1136/jim-2018-000710.
22. Dobryszka W. Biological functions of haptoglobin - new pieces to an old puzzle. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997;35(9):647-54.
23. Richards MP. Redox reactions of myoglobin. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18(17):2342-51. DOI:10.1089/ars.2012.4887.
24. Stolbova SK, Dragomiretskaya NA, Beliaev YuG, Podzolkov VI. Clinical and laboratory associations of liver fibrosis indexes in patients with decompensated Chronic Heart Failure II-IV Functional Classes. *Kardiologiya*. 2020;60(5):90-9 (In Russ.) [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):90-9]. DOI:10.18087/cardio.2020.5.n920.
25. Frimat M, Boudhabhay I, Roumenina LT. Hemolysis derived products toxicity and endothelium: Model of the second hit. *Toxins (Basel)*. 2019;11(11):660. DOI:10.3390/toxins11110660.
26. Alem MM. Endothelial dysfunction in chronic heart failure: assessment, findings, significance, and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3198. DOI:10.3390/ijms20133198.
27. Zuchi C, Tritto I, Carluccio E, et al. Role of endothelial dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020;25(1):21-30. DOI:10.1007/s10741-019-09881-3.
28. di Masi A, De Simone G, Ciaccio C, et al. Haptoglobin: From hemoglobin scavenging to human health. *Mol Aspects Med*. 2020;73:100851. DOI:10.1016/j.mam.2020.100851.
29. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1597-605. DOI:10.1002/ejhf.879.

About the Authors/Сведения об Авторах

Подзолков Валерий Иванович [Valery I. Podzolkov]
eLibrary SPIN 8683-2155, ORCID 0000-0002-0758-5609
Драгомирецкая Наталья Александровна
[Natalia A. Dragomiretskaya]
eLibrary SPIN 9484-6498, ORCID 0000-0002-6531-6255

Беляев Юрий Геннадьевич [Iliuriy G. Beliaev]
eLibrary SPIN 3936-8409, ORCID 0000-0002-0270-4111
Кучерова Юлия Сергеевна [Julia S. Kucherova]
ORCID 0000-0003-4701-9473
Казадаева Анна Васильевна [Anna V. Kazadaeva]
ORCID 0000-0001-7294-6418