



Значимость катестатина в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом

Гракова Е. В., Копьева К. В., Гусакова А. М., Сморгон А. В., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Сваровская А. В., Завадовский К. В.

Цель. Оценка у пациентов с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом 1) патофизиологического значения и диагностической эффективности использования катестатина в отношении выявления сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), 2) взаимосвязи уровней данного биомаркера с параметрами variability ритма сердца (ВРС) и выраженностью диастолической дисфункции.

Материал и методы. В исследование было включено 83 пациента (44 мужчины, средний возраст 62,0 [57,0; 68,5] года) с неструктурным поражением коронарных артерий и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) (63 [60; 64]%). Эхокардиографию выполняли по стандартному протоколу. ВРС оценивали с помощью суточного мониторинга электрокардиограммы. Уровни биомаркеров в сыворотке определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия СНсФВ: в группу 1 (n=63) вошли больные с впервые выявленной СНсФВ, а в группу 2 — пациенты без сердечной недостаточности (n=20). Сывороточные концентрации катестатина были ниже на 43,1% ($p<0,001$) у больных с СНсФВ, чем у пациентов без нее. Катестатин имел отрицательную корреляционную связь с уровнями N-концевого промозгового натрийуретического пептида и C-реактивного белка. Более того, сывороточные значения катестатина обратно коррелировали с параметрами ремоделирования ЛЖ, тогда как со значениями ВРС взаимосвязи обнаружено не было. По данным ROC-анализа значения катестатина $\leq 132,83$ мкг/мл ($AUC=0,884$; $p<0,001$) были определены как пороговые значения, связанные с наличием СНсФВ.

Заключение. Снижение концентрации катестатина в сыворотке было связано с наличием СНсФВ и с гиперэкспрессией биомаркеров сердечной недостаточности и воспаления. Более того, сывороточные значения катестатина имели отрицательную взаимосвязь с параметрами ремоделирования ЛЖ, тогда как со значениями ВРС взаимосвязи обнаружено не было.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, неокклюзирующий коронарный атеросклероз, катестатин.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20019 "Изучение роли гуморальных маркеров и вегетативной регуляции сердечной деятельности в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка" <https://rscf.ru/project/22-25-20019/> и средств Администрации Томской области.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Гракова Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Копьева К. В. — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Гусакова А. М. — к.фарм.н., н.с. отделения клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3147-3025, Сморгон А. В. — м.н.с. отделения ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-6531-7223, Мальцева А. Н. — аспирант, м.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1311-0378, Мочула А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X, Сваровская А. В. — д.м.н., с.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0001-7834-2359, Завадовский К. В. — д.м.н., зав. отделом лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Kristin-kop@inbox.ru

ВРС — variability ритма сердца, ИДИР — интегральный диастолический индекс ремоделирования левого желудочка, ИС — индекс сферичности, ИСИР — интегральный систолический индекс ремоделирования левого желудочка, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МС — миокардиальный стресс, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СРБ — C-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 15.08.2023

Рецензия получена 04.10.2023

Принята к публикации 06.10.2023



Для цитирования: Гракова Е. В., Копьева К. В., Гусакова А. М., Сморгон А. В., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Сваровская А. В., Завадовский К. В. Значимость катестатина в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5568. doi:10.15829/1560-4071-2023-5568. EDN JZRWCC

Significance of catestatin in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction in patients with non-obstructive coronary artery disease

Grakova E. V., Kopieva K. V., Gusakova A. M., Smorgon A. V., Maltseva A. N., Mochula A. V., Svarovskaya A. V., Zavadovsky K. V.

Aim. In patients with non-obstructive coronary artery disease (CAD), to evaluate the pathophysiological significance and diagnostic effectiveness of catestatin in detecting heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), as well as to assess the relationship of the levels of this biomarker with heart rate variability (HRV) parameters and the severity of diastolic dysfunction.

Material and methods. The study included 83 patients (44 men, mean age, 62,0 [57,0; 68,5] years) with non-obstructive CAD and preserved left ventricular (LV) ejection fraction of 63 [60; 64]%. Echocardiography was performed according to a standard protocol. HRV was assessed using 24-hour electrocardiographic monitoring. Serum biomarker levels were determined using enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. Patients were divided into groups depending on HFpEF presence: group 1 (n=63) included patients with newly diagnosed HFpEF, and group 2 included patients without heart failure (n=20). Serum catestatin concentrations were 43,1% lower ($p<0,001$) in patients with HFpEF than in patients without it. Catestatin had a negative correlation with levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein. Moreover, serum catestatin values were inversely correlated with LV remodeling parameters, whereas no relationship was found with HRV values. According to ROC analysis, catestatin $\leq 132,83$ μ g/ml ($AUC=0,884$; $p<0,001$) were defined as threshold values associated with HFpEF.

Conclusion. Decreased serum catestatin concentrations were associated with HFpEF and overexpression of heart failure and inflammation biomarkers. Moreover, serum catestatin values had a negative relationship with LV remodeling parameters, while no relationship was found with HRV values.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, obstructive coronary artery disease, catestatin.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 22-25-20019 "Study of the role of humoral markers and autonomic regulation of cardiac activity in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction" <https://rscf.ru/project/22-25-20019/> and funds from the Tomsk Oblast Administration."

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Grakova E.V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Kopieva K.V.* ORCID: 0000-0002-2285-6438, Gusakova A.M. ORCID: 0000-0002-3147-3025, Smorgon A.V. ORCID: 0000-0002-6531-7223, Maltseva A.N. ORCID: 0000-0002-1311-0378, Mochula A.V. ORCID: 0000-0003-0883-466X, Svarovskaya A.V. ORCID: 0000-0001-7834-2359, Zavadovsky K.V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author:
Kristin-kop@inbox.ru

Received: 15.08.2023 **Revision Received:** 04.10.2023 **Accepted:** 06.10.2023

For citation: Grakova E.V., Kopieva K.V., Gusakova A.M., Smorgon A.V., Maltseva A.N., Mochula A.V., Svarovskaya A.V., Zavadovsky K.V. Significance of catestatin in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5568. doi:10.15829/1560-4071-2023-5568. EDN JZRWCC

Ключевые моменты

- Уровни катестатина имели обратную взаимосвязь с тяжестью сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ).
- Значения катестатина обратно коррелировали с параметрами ремоделирования левого желудочка, а также с уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного C-реактивного белка.
- Снижение уровней катестатина $\leq 132,83$ мкг/мл (AUC=0,884; чувствительность 70,59%; специфичность 93,33%; $p < 0,001$) было ассоциировано с наличием СНсФВ у пациентов с неструктурным поражением коронарных артерий.

Key messages

- Catestatin levels were inversely associated with the severity of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).
- Catestatin values were inversely correlated with left ventricular remodeling, as well as with levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein.
- Decreased catestatin $\leq 132,83$ $\mu\text{g/ml}$ (AUC=0,884; sensitivity, 70,59%; specificity, 93,33%; $p < 0,001$) was associated with HFpEF in patients with non-obstructive coronary artery disease.

Сердечная недостаточность (СН), получившая статус новой эпидемии в 1997г, остается актуальной клинической проблемой современного здравоохранения [1]. Примерно у половины пациентов с СН диагностируется сохраненная фракция выброса (СНсФВ) [2], а распространенность СНсФВ ежегодно увеличивается на 1% по сравнению с пациентами с СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) [3]. При этом лечение больных с СН сопряжено с высокими экономическими затратами, составляющими 1-2% от общего бюджета здравоохранения, и, согласно прогнозам, к 2030г ежегодные расходы здравоохранения будут составлять ~69,8 млрд долларов [1].

До сих пор остаются спорными механизмы развития и прогрессирования СНсФВ [2]. Однако растет понимание того, что данная патология представляет собой гетерогенный синдром с различными фенотипами и сопутствующими заболеваниями [1]. Известно, что влияние совокупности факторов риска и сопутствующих заболеваний приводит к повреждению сердца и активации симпатической нервной системы — одного из ключевых нейрогуморальных механизмов СН с формированием вегетативного фено-

типа СНсФВ и последующим ремоделированием как кардиомиоцитов, так и нейронов, локализованных в миокарде, внутренних сердечных ганглиях и др. [4].

В качестве одного из маркеров, потенциально способного отражать повышенную нейрогуморальную нагрузку, в настоящее время рассматривается катестатин — пептид, супрессор и ингибитор высвобождения катехоламинов, выполняющий целый ряд регуляторных функций в организме, в т.ч. в миокарде — антиапоптотическую, антиатеросклеротическую, кардиопротективную, антигипертензивную, инсулиноподобную и др. [5]. Обсуждаются данные, свидетельствующие о положительном влиянии катестатина на вариабельность ритма сердца (ВРС) и возможности его использования в качестве маркера прогрессирующей СН [5]. Еще менее исследованной проблемой представляется патофизиологическое значение уровней катестатина при СНсФВ на фоне неокклюзирующего коронарного атеросклероза. По данному направлению имеются единичные данные, свидетельствующие о наличии более высокой выраженности симпатической активации при СН ишемического генеза по сравнению с неишемической СН [6]. При этом катестатин практически не изучался в Российской Федерации, на сегодняшний день

имеется только 3 публикации в ведущих кардиологических журналах: две обзорные работы [7, 8] и одно оригинальное исследование [9], что добавляет ещё больше важности проведению нового исследования.

Таким образом, целью работы являлась оценка у пациентов с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом 1) патофизиологического значения и диагностической эффективности использования катетеризации в отношении выявления СНсФВ, 2) взаимосвязи уровней данного биомаркера с параметрами ВРС и выраженностью диастолической дисфункции.

Материал и методы

Набор пациентов осуществлялся на базе Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук". Исследование было проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом данного научно-исследовательского института (протокол № 204 от 18 ноября 2020г). Информированное письменное согласие было получено от всех пациентов до их включения в исследование.

Исследуемая популяция. С июня 2022г по январь 2023г было включено 83 пациента с сохраненной ФВ левого желудочка (ЛЖ) (63 [60; 64]%) на фоне необструктивного поражения коронарных артерий, которые соответствовали критериям включения/исключения.

Критерии включения: 1) необструктивное (<50%) поражение коронарных артерий, по данным коронарной компьютерной томографической ангиографии; 2) сохраненная ФВ ЛЖ $\geq 50\%$; 3) синусовый ритм; 4) подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: 1) перенесенный ранее инфаркт миокарда; 2) плановая коронарная реваскуляризация и/или предшествующая реваскуляризация коронарных артерий; 3) систолическое артериальное давление >160 мм рт.ст.; 4) симптоматическая гипотензия со средним систолическим артериальным давлением <90 мм рт.ст.; 5) атриовентрикулярная блокада II-III степени и/или синдром слабости синусового узла; 6) персистирующая или хроническая форма фибрилляции и/или трепетания предсердий; 7) недостаточность или стеноз клапанов сердца ≥ 2 степени; 8) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; 9) перенесенная ранее тромбоэмболия легочной артерии с высокой легочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке ≥ 45 мм рт.ст.); 10) тяжелая форма бронхиальной астмы и/или хроническая обструктивная болезнь легких; 11) патология щитовидной железы; 12) скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI) <50 мл/мин/м²; 13) печеночная недостаточность класса С по Чайлд-

Пью; 14) острые и хронические воспалительные заболевания сердца; 15) уровень гемоглобина <100 г/дл; 16) инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 90 дней до включения в исследование; 17) индекс массы тела >35 кг/м²; 18) желудочковая экстрасистолия III-V градации (по Lown).

Трансторакальная эхокардиография. Эхокардиографию выполняли всем пациентам по стандартному протоколу на аппарате EPIQ (Philips Ultrasound, Inc., США). Структуры сердца визуализировали по стандартной методике. Оценка диастолической дисфункции ЛЖ основывалась на шести показателях: зубец E, соотношение E/A, lateral e', средний E/e', индексированный объем левого предсердия и пиковая скорость трикуспидальной регургитации. Диастолическую дисфункцию диагностировали при наличии ≥ 3 патологических значений.

Часть показателей рассчитывалась по формулам [10]:

Конечная систолическая эластичность ЛЖ (Es) = КСД/КСО; где КСД — конечно-систолическое давление ЛЖ, КСО — конечно-систолический объем ЛЖ.

Сердечно-сосудистое сопротивление (Еа) = КСД/УО; где УО — ударный объем.

Миокардиальный стресс ЛЖ в систолу (МСс) = САД*КСД/ТЗС ЛЖ в систолу*(1 + (ТЗС ЛЖ/КСР)); где САД — систолическое артериальное давление, КСР — конечно-систолический размер ЛЖ, а ТЗС — толщина задней стенки.

Миокардиальный стресс ЛЖ в диастолу (МСд) = ДАД*КДД/ТЗС ЛЖ в диастолу*(1 + (ТЗС ЛЖ/КДР)); где ДАД — диастолическое артериальное давление, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ.

МС ЛЖ — показатель, характеризующий силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ, и количественно отражающий величины пред- и постнагрузки ЛЖ. В конце диастолы выражает преднагрузку, в конце систолы — постнагрузку (дин/см²).

Интегральный систолический индекс ремоделирования ЛЖ (ИСИР) как показатель, отражающий связь между систолической функцией ЛЖ и особенностями его геометрии, рассчитываемый как отношение ФВ к индексу сферичности (ИС) в систолу [10].

Интегральный диастолический индекс ремоделирования ЛЖ (ИДИР) = DeesT/ИС в диастолу, где DeesT — время замедления E-потока раннего наполнения [10].

Глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS) оценивалась с помощью 2D-speckle tracking. GLS рассчитывали и выражали как среднее значение всех проанализированных значений сегментарной деформации. Значения деформации были представлены в абсолютных числах. Согласно рекомендациям, из анализа были исключены сегменты с неприемлемо низким качеством отслеживания [11].

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	1 группа, n=63 СНсФВ (+)	2 группа, n=17 СНсФВ (-)	p-value
Возраст, годы	61,5 (55; 67)	62 (58; 63)	0,895
ИМТ, кг/м ²	30,5 (28; 32)	30,8 (28,35; 33,95)	0,591
Пол (муж.), абс. (%)	36 (57,1)	8 (40,0)	0,609
ГБ, абс. (%)	46 (73,0)	17 (85,0)	0,664
COVID-19 в анамнезе, абс. (%)	13 (20,6)	5 (25,0)	0,123
СД 2 типа, абс. (%)	13 (20,6)	3 (15,0)	0,054
ХОБЛ, абс. (%)	6 (9,5)	2 (10,0)	0,998
Курение, абс. (%)	17 (27,0)	4 (20,0)	0,761
Глюкоза, ммоль/л	5,65 (5,21; 6,2)	5,8 (5,7; 6,03)	0,182
Гемоглобин, г/дл	143 (133; 157)	145 (140; 157)	0,871
ОХ, ммоль/л	4,8 (3,6; 5,38)	5,09 (3,76; 6,5)	0,382
Триглицериды, ммоль/л	1,82 (1,44; 3,0)	1,52 (1,25; 1,79)	0,183
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,97 (1,84; 3,4)	3,31 (1,24; 3,98)	0,367
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,16 (0,97; 1,36)	1,26 (1,17; 1,36)	0,812
СРБ, г/л	5,2 (3,6; 10,1)	2,7 (1,3; 3,6)	0,023
Фибриноген, г/л	2,98 (2,7; 3,4)	3,16 (2,86; 3,36)	0,761
СКФ, мл/мин/м ²	80,5 (73; 90)	83 (74; 96)	0,981
NT-proBNP, пг/мл	478,3 (209,03; 1897,75)	56,8 (43,6; 74,35)	<0,001
Катестатин, мкг/мл	134,9 (112,67; 164,8)	236,98 (200,2; 310,37)	<0,001
Медикаментозная терапия, абс. (%):			
иАПФ/БРА	8 (12,7)	3 (15)	0,128
Диуретики	23 (36,5)	7 (35,0)	0,817
Статины	5 (7,9)	2 (10,0)	0,712
Амиодарон	32 (50,8)	13 (65,0)	0,162
АМКР	3 (4,8)	1 (5,0)	0,187
Амиодарон	5 (7,9)	1 (5,0)	0,271
Дезагреганты	15 (23,8)	3 (15,0)	0,098
НОАК	8 (12,7)	4 (20,0)	0,571

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГБ — гипертоническая болезнь, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, НОАК — новые пероральные антикоагулянты, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОХ — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации (CRD-EPI), СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СРБ — С-реактивный белок, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ФК — функциональный класс, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ). ВСП оценивали с помощью суточного мониторирования ЭКГ в тот же день, когда были взяты образцы крови. Прием бета-блокаторов и антиаритмических препаратов отменяли как минимум за 48 ч до процедуры. Во время мониторирования ЭКГ разрешалась обычная повседневная деятельность. Были проанализированы параметры количественной оценки ВСП: SDNN — стандартное отклонение от среднего значения длительности всех R-R интервалов синусового ритма (NN-интервалов); SDANN — стандартное отклонение усредненных NN-интервалов, зарегистрированных для всех 5-минутных фрагментов; SDNNidx — среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, рассчитанное по 5-минутным интервалам; rMSSD — среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам; NN50 (100,

200) — количество пар соседних интервалов NN, отличающихся более чем на 50 (100, 200) мс; pNN50 (100, 200)% — значение NN50 (100, 200), деленное на общее количество интервалов NN. С помощью спектрального анализа оценивали мощность спектра в диапазоне очень низких (<0,04 Гц) частот (VLF — показатель, связанный с активностью церебральных эрготропных систем и ренин-ангиотензиновой системы), в диапазоне низких (0,04-0,15 Гц) частот (LF — маркер симпатической модуляции) и в диапазоне высоких (0,15-0,4 Гц) частот (HF — маркер активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы), а также отношение LF/HF (индекс вагосимпатического взаимодействия) [12].

Забор крови и биохимический анализ. Образцы крови были получены путем венопункции, а центрифугированные образцы сыворотки хранились при тем-

Таблица 2

Эхокардиографические параметры пациентов

Параметр	1 группа, n=63 СНсФВ (+)	2 группа, n=17 СНсФВ (-)	p-value
ФВ ЛЖ, %	62 (58,5; 65)	65 (64; 66)	0,392
ЛП, мм	42 (39; 46)	40 (38; 43)	0,734
КДР ЛЖ, мм	111 (100; 125)	108 (97,5; 116)	0,306
КСР ЛЖ, мм	37,5 (32; 43)	34,5 (33,5; 39,5)	0,205
МЖП, мм	10,5 (10,5; 11,1)	10 (10; 11,5)	0,065
ЗС ЛЖ, мм	10 (9; 10)	10,5 (10; 10,5)	0,329
Lateral e', см/сек	5,78 (4,8; 7,15)	8,69 (8,3; 9,65)	0,009
LAVI, мл/м ²	38,3 (35,7; 51,1)	29,7 (27,5; 47,9)	0,038
E/e'	13,5 (13; 13,6)	12 (11; 13)	0,019
TRV, м/с	2,8 (2,78; 2,87)	2,6 (2,3; 2,76)	0,021
ИММ ЛЖ, г/м ²	87 (80; 97)	82 (75,5; 86,5)	0,283
GLS, %	-15,3 (-13,2; -17,2)	-20,8 (-18,7; -21,6)	0,007
МСд, дин/см ²	157,48 (142,06; 164,70)	142,15 (133,31; 149,97)	0,028
МСс, дин/см ²	178,18 (143,11; 187,67)	152,48 (134,21; 162,50)	0,023
Ea, мм рт.ст./мл	0,60 (0,55; 0,92)	0,56 (0,53; 0,61)	0,021
Es, мм рт.ст./мл	2,30 (1,64; 3,0)	2,75 (2,55; 3,16)	0,018

Сокращения: ЗС — задняя стенка, ИММ — индекс массы миокарда, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МСд — миокардиальный стресс в диастолу, МСс — миокардиальный стресс в систолу, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, E/e' — отношение ранней диастолической скорости трансмитрального кровотока и ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального кольца, Ea — сердечно-сосудистое сопротивление, Es — конечная систолическая эластичность левого желудочка, GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка, LAVI — индексированный объем левого предсердий, TRV — скорость трикуспидальной регургитации.

пературе -26° С с одним циклом замораживания-оттаивания. Уровни биомаркеров в сыворотке анализировали методом иммуноферментного анализа (NT-proBNP, Biomedica, Австрия; катестатин, RayBio, США).

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Для проверки статистических гипотез при сравнении 2 независимых групп использовали критерий Манна-Уитни. Данные представляли в виде медианы и межквартильного интервала (P25;P75). При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Данные представляли в виде абсолютных чисел и процентного соотношения. Для выявления уровней катестатина для диагностики СНсФВ использовали ROC-анализ с построением характеристической кривой и расчетом AUC (площади под кривой). Для поиска взаимосвязей между количественными переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур анализа принимали равным 0,05.

Источник финансирования: все этапы исследования выполнялись за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20019 и средств Администрации Томской области.

Результаты

В зависимости от наличия СНсФВ больные были разделены на 2 группы: группа 1 (n=63) включала больных с СНсФВ, а группа 2 (n=20) — больных без нее. Концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) были в 1,9 раза выше (p=0,023) в группе 1 по сравнению с группой 2. Сывороточные концентрации катестатина были ниже на 43,1% (p<0,001) у больных с СНсФВ, чем без нее. Другие исходные характеристики пациентов не отличались между группами (табл. 1).

Поскольку диагноз СНсФВ был установлен впервые, пациенты не получали оптимальной медикаментозной терапии: частота назначения бета-блокаторов составила 13,3%, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов рецепторов ангиотензина II — 36,1%, статинов — 19,5%, диуретиков — 7,7%, дезагрегантов — 21,6%, новых пероральных антикоагулянтов — 14,5%, антиаритмических препаратов — 5,6%. Группы достоверно не различались по частоте назначения препаратов на момент включения в исследование (табл. 1). В последующем была проведена коррекция лечения и назначена оптимальная медикаментозная терапия в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Значения lateral e' были ниже на 33,5% (p=0,009), а отношение E/e' было выше на 11% (p=0,019)

Таблица 3

Показатели ВРС пациентов

Показатель	1 группа, n=63 СНсФВ (+)	2 группа, n=17 СНсФВ (-)	p-value
Сред. NN день, мс	978 (897; 993)	835 (732; 959)	0,003
SDNNidx, мс	56 (52; 71)	64 (55; 183)	0,039
rMSSD, мс	23 (12; 31)	40 (32; 328)	0,001
SDANN, мс	53 (49; 73)	61 (57; 145)	0,006
NN50, мс	6486 (1731; 11417)	8064 (2570; 61328)	0,204
pNN50, %	2,8 (1,2; 9,50)	13,9 (5,1; 61,5)	0,002
NN100, мс	369 (237; 2166)	1059 (312; 40386)	0,076
pNN100, %	0,7 (0,4; 2,8)	1,8 (0,3; 23,9)	0,203
NN200, мс	289 (43; 534)	400 (141; 12571)	0,029
pNN200, (%)	0,3 (0,1; 0,9)	0,9 (0,2; 21,30)	0,016
VLF, мс ²	2567 (1934; 3182)	2171 (1617; 2911)	0,019
LF, мс ²	586 (192; 981)	621 (321; 912)	0,098
HF, мс ²	347 (214; 509)	514 (371; 627)	0,016
LF/HF	1,69 (0,9; 1,93)	1,21 (0,86; 1,45)	0,059

Сокращения: Сред. NN — среднее значение продолжительности всех интервалов R-R синусового ритма, HF — мощность спектра в диапазоне высоких (0,15-0,4 Гц) частот, LF — мощность спектра в диапазоне низких (0,04-0,15 Гц) частот, NN50 (100, 200) — количество пар соседних NN-интервалов, различающихся более чем на 50 (100, 200) мс, pNN50 (100, 200)% — значение NN50 (100, 200), деленное на общее число NN интервалов анализируемого периода мониторинга, rMSSD — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами, SDANN — стандартное отклонение усредненных NN-интервалов, зарегистрированных для всех 5-минутных фрагментов, SDNNidx — среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам, VLF — мощность спектра в диапазоне очень низких ($\leq 0,04$ Гц) частот.

в группе 1 по сравнению с группой 2. Пиковая частота трикуспидальной регургитации была выше на 7,1% ($p=0,021$), значения LAVI выше на 22,5% ($p=0,038$), а абсолютное значение GLS ниже на 26,4% ($p=0,007$) в группе пациентов с СНсФВ, чем в группе без нее. У больных с СНсФВ значения МС в диастолу и систолу были выше на 9,7% ($p=0,028$) и 14,4% ($p=0,023$), соответственно, чем у больных без нее. Значения ИСИР были достоверно выше на 16,5% ($p=0,032$) в группе 1, чем в группе 2, когда значения ИДИР значимо не различались. Значения сердечно-сосудистого сопротивления были выше на 6,7% ($p=0,021$), тогда как конечная систолическая эластичность ЛЖ была ниже на 16,4% ($p=0,018$) в группе пациентов с СНсФВ по сравнению с пациентами без нее. Другие эхокардиографические параметры существенно не отличались между группами (табл. 2).

У больных с СНсФВ отмечено снижение значений основных временных параметров: значения SDNNidx были ниже на 12,5% ($p=0,039$), rMSSD на 42,5% ($p<0,001$), SDANN на 13,1% ($p=0,006$), а pNN50 были в 5 раз ниже ($p=0,002$) по сравнению с больными без СНсФВ, тогда как HF была достоверно выше на 32,5% ($p=0,016$) у больных с СНсФВ по сравнению с больными без нее (табл. 3).

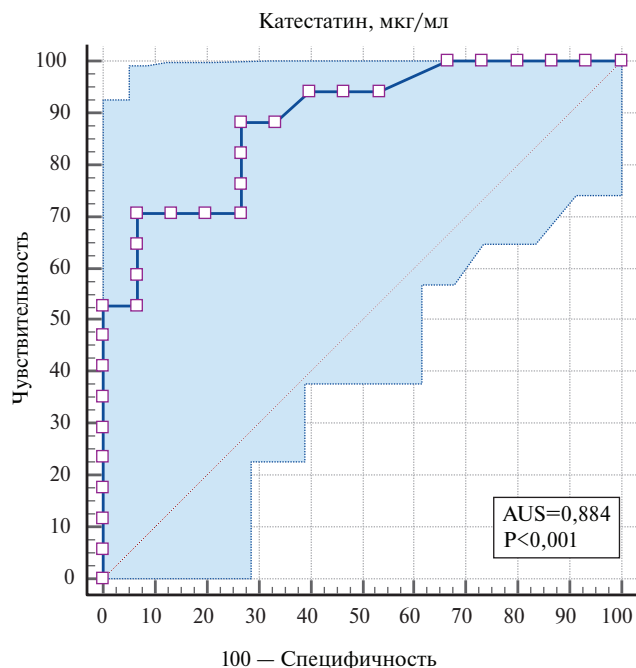


Рис. 1. Значения уровней катестатина в диагностике СНсФВ (ROC-анализ).

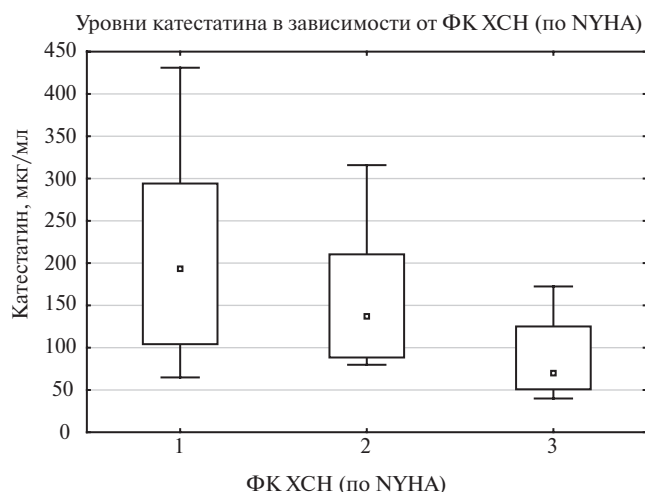


Рис. 2. Взаимосвязь уровней катестатина с ФК СН (по NYHA).

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

По данным ROC-анализа значения катестатина $\leq 132,83$ мкг/мл ($AUC=0,884$; чувствительность 70,59%; специфичность 93,33%; $p<0,001$) были ассоциированы с наличием СНсФВ (рис. 1). При этом концентрации катестатина обратно пропорционально зависели от функционального класса (ФК) СН по NYHA ($p<0,001$): наиболее высокие уровни данного биомаркера были обнаружены у пациентов с ФК I по NYHA — 189 (292; 104) мкг/мл, а самые низкие — у пациентов с ФК III — 58 (43; 132) мкг/мл. Уровни катестатина у пациентов со II ФК СН составили 141 (87; 209) мкг/мл (рис. 2).

Таблица 4
**Корреляции катестатина с инструментальными
и лабораторными параметрами**

Параметр/уровни катестатина, мкг/мл	Коэффициент корреляции Спирмена	p-value
Интегральный диастолический индекс ремоделирования ЛЖ	-0,379	0,030
Время замедления Е-потока раннего наполнения, мс	-0,364	0,032
Миокардиальный стресс в систолу, дин/см ²	-0,579	0,005
Конечный систолический размер ЛЖ, мм	-0,414	0,003
Межжелудочковая перегородка, мм	-0,593	0,045
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	-0,412	0,009
NT-proBNP, пг/мл	-0,312	0,042
С-реактивный белок, г/л	-0,363	0,021

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Уровни катестатина отрицательно коррелировали (табл. 4) со значениями NT-proBNP ($r=-0,312$, $p=0,042$), СРБ ($r=-0,363$; $p=0,021$), индексом массы миокарда ЛЖ ($r=-0,412$, $p=0,009$), КСР ЛЖ ($r=-0,414$; $p=0,003$), МСс ($r=-0,579$; $p=0,005$), DeecT ($r=-0,364$; $p=0,032$), а также со значениями ИДИР ($r=-0,379$; $p=0,030$), тогда как со значениями ВРС взаимосвязи обнаружено не было.

Обсуждение

Нейропептид катестатин представляет собой эндогенный никотиновый холинергический антагонист, который действует как плейотропный кардиопротекторный гормон [4]. Повышенные уровни противовоспалительного пептида катестатина, продукта расщепления прогормона хромогранина А, коррелировали с менее тяжелыми исходами при гипертонии, колите и диабете [4]. Kojima M, et al. подтвердили, что внутрикоронарная экспрессия катестатина была повышена у пациентов с ишемической болезнью сердца, но его уровни в плазме, которые в основном регулируются симпатoadренальной системой, наоборот, оказались ниже по сравнению с больными без нее [13]. В другом исследовании установлено, что сниженные уровни катестатина обладали прогностическим значением в отношении развития СН у пациентов с артериальной гипертензией, хотя при сравнении концентраций данного биомаркера в зависимости от статуса артериального давления (нормотензивный или гипертензивный) значимых различий выявлено не было ($1,36\pm 0,03$ vs $1,26\pm 0,06$ нг/мл, $p=0,27$) [14]. По данным Durakoglugil ME, et al. установлено, что разница в концентрациях катестатина между ранее не лечеными пациентами с артериальной гипертензией и группой контроля была незначительной после поправки на такие фак-

торы риска, как возраст, пол, рост и масса тела [15]. Напротив, Meng L, et al. показали, что концентрации катестатина были выше у пациентов с гипертонической болезнью, чем в контрольной группе ($1,19\pm 0,74$ vs $1,53\pm 0,72$ нг/мл, $p<0,01$), но они также не выявили корреляции между катестатином и степенью артериальной гипертензии ($1,56\pm 0,59$ vs $1,42\pm 0,59$ vs $1,57\pm 0,76$ нг/мл, $p>0,05$) [16]. На животных моделях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что катестатин проявляет потенциальный кардиопротективный эффект, действуя непосредственно как кардиодепрессивный пептид через несколько сигнальных путей [17], он также может снижать степень апоптоза кардиомиоцитов, вызванный оксидативным стрессом, уменьшает воспаление и снижает проявления эндотелиальной дисфункции [5]. Катестатин также приводил к подавлению миграции, пролиферации и экспрессии коллагена-1, не вызывая апоптоза, и к увеличению экспрессии эластина и фибронектина [13]. В нашем исследовании мы установили, что уровни катестатина отрицательно коррелировали с биомаркером СН — NT-proBNP ($r=-0,312$; $p=0,042$) и воспаления — СРБ ($r=-0,363$; $p=0,021$). Возможно, у больных с СНсФВ на фоне необструктивного поражения коронарных артерий именно коморбидная патология приводила к хроническому воспалению, дисфункции эндотелия, начальному развитию фиброза и как следствие к блокированию защитного действия катестатина и снижению его уровня. Кроме того, сниженные концентрации катестатина также было ассоциированы с наличием СНсФВ.

Zhu D, et al. показали, что чем тяжелее степень СН (по классификации Американской кардиологической ассоциации, АНА), тем ниже уровень катестатина, и что катестатин может быть лучшим прогностическим фактором СН при стадии В, чем мозговой натрийуретический пептид — маркер, обычно используемый в клинической практике для диагностики и оценки степени тяжести СН [18]. Согласно исследованию Liu L, et al., уровни катестатина в плазме были снижены у пациентов с более высоким ФК СН по NYHA [19]. Результаты нашего исследования сопоставимы с ранее полученными данными, т.к. концентрации катестатина также противоположно зависели от ФК СН по NYHA ($p<0,001$): наиболее высокие уровни катестатина были у пациентов с I ФК по NYHA — 189 (292 ; 104) мкг/мл, когда у пациентов с III ФК он был самым низким — 58 (43 ; 132) мкг/мл. Более того, значения катестатина коррелировали с большинством параметром ремоделирования ЛЖ: индексом массы миокарда ЛЖ, КСР ЛЖ, МС в систолу, DeecT, а также со значениями ИДИР, тогда как со значениями ВРС взаимосвязи обнаружено не было.

Ограничения исследования. Основными ограничениями исследования были: 1) относительно небольшая выборка пациентов; 2) отсутствие оценки уров-

ней катестатина в динамике. Необходимы дальнейшие исследования для оценки уровней катестатина в когортах большего размера и изучения динамики концентраций катестатина после назначения оптимальной медикаментозной терапии, а также оценки его прогностической значимости в когорте больных с СНсФВ с необструктивным поражением коронарных артерий.

Заключение

Снижение сывороточных концентраций катестатина было связано с наличием СНсФВ и гиперэкспрессией биомаркеров СН и воспаления. Более того, значения катестатина коррелировали с параметрами ремоделирования ЛЖ, тогда как со значениями ВРС взаимосвязи обнаружено не было. Возможно, у больных с СНсФВ на фоне необструктивного по-

ражения коронарных артерий коморбидная патология приводит к хроническому воспалению, дисфункции эндотелия, начальному развитию фиброза и как следствие к блокированию защитного действия катестатина и снижению его уровня. Эти результаты могут открыть двери для разработки профилактических и терапевтических стратегий, которые позволят улучшить качество жизни пациентов и прогноз.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20019 "Изучение роли гуморальных маркеров и вегетативной регуляции сердечной деятельности в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка" <https://rscf.ru/project/22-25-20019/> и средств Администрации Томской области.

Литература/References

1. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. A Contemporary Perspective. *Circulation Research*. 2021;128:1421-34. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
2. Clark KAA, Velazquez EJ. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Time for a Reset. *JAMA*. 2020;324(15):1506-8. doi:10.1001/jama.2020.15566.
3. Chan DZL, Kerr AJ, Doughty RN. Temporal trends in the burden of heart failure. *Intern Med J*. 2021;51(8):1212-8. doi:10.1111/imj.15253.
4. Xanthopoulos A, Skoularigis J, Triposkiadis F. The Neurohormonal Overactivity Syndrome in Heart Failure. *Life (Basel)*. 2023;13(1):250. doi:10.3390/life13010250.
5. Borovac JA, D'Amaro D, Bozic J, Glavas D. Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. *World J Cardiol*. 2020;12(8):373-408. doi:10.4330/wjc.v12.i8.373.
6. Mahata SK, Kiranmayi M, Mahapatra NR. Catestatin: A Master Regulator of Cardiovascular Functions. *Curr Med Chem*. 2018;25(11):1352-74. doi:10.2174/0929867324666170425100416.
7. Gubareva EYu, Kryukov NN, Gubareva IV. Catestatin as a novel marker of cardiovascular risk in systemic hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(4):111-6. (In Russ.) Губарева Е. Ю., Крюков Н. Н., Губарева И. В. Катестатин как новый маркер сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(4):111-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-111-116.
8. Meshcheryakov YuV, Gubareva IV, Gubareva EYu, Alekseeva AYU. Role of catestatin in development and decompensation of heart failure: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3S):4492. (In Russ.) Мещеряков Ю. В., Губарева И. В., Губарева Е. Ю., Алексеева А. Ю. Роль катестатина в развитии и декомпенсации сердечной недостаточности: обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3S):4492. doi:10.15829/1560-4071-2021-4492.
9. Gubareva EYu, Kryukov NN, Gubareva IV. The relationship of plasma catestatin and heart rate variability parameters in middle-aged men with primary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(1):12-7. (In Russ.) Губарева Е. Ю., Крюков Н. Н., Губарева И. В. Изучение взаимосвязи плазменного катестатина и параметров вариабельности сердечного ритма у мужчин среднего возраста с гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(1):12-7. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-12-17.
10. El-Naggar HM, Osman AS, Ahmed MA, et al. Three-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular geometric changes following acute myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023;39(3):607-20.
11. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: Consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;16:1-11.
12. Tiwari R, Kumar R, Malik S, et al. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(5):e160721189770.
13. Kojima M, Ozawa N, Mori Y, et al. Catestatin Prevents Macrophage-Driven Atherosclerosis but Not Arterial Injury-Induced Neointimal Hyperplasia. *Thromb Haemost*. 2018;118(1):182-94. doi:10.1160/TH17-05-0349.
14. O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP, et al. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. *J Hypertens*. 2002;20:1335-45. doi:10.1097/00004872-200207000-00020.
15. Durakoglugil ME, Ayaz T, Kocaman SA, et al. The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol. *Anatol J Cardiol*. 2015;15:577-85. doi:10.5152/akd.2014.5536.
16. Meng L, Ye XJ, Ding WH, et al. Plasma catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Med*. 2011;12:643-7. doi:10.2459/JCM.0b013e328346c142.
17. Mazza R, Pasqua T, Gattuso A. Cardiac heterometric response: The interplay between catestatin and nitric oxide deciphered by the frog heart. *Nitric Oxide*. 2012;27:40-9. doi:10.1016/j.niox.2012.04.003.
18. Zhu D, Wang F, Yu H, et al. Catestatin is useful in detecting patients with stage B heart failure. *Biomarkers*. 2011;16:691-7. doi:10.3109/1354750X.2011.629058.
19. Liu L, Ding W, Li R, et al. Plasma levels and diagnostic value of catestatin in patients with heart failure. *Peptides*. 2013;46:20-5. doi:10.1016/j.peptides.2013.05.003.