

На правах рукописи



Жбанов Константин Александрович

Клиническая и прогностическая значимость нейрегулина-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса

3.1.20. Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

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

Научный руководитель:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Беленков Юрий Никитич

Официальные оппоненты:

Агеев Фаиль Таипович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел амбулаторных лечебно-диагностических технологий, руководитель отдела

Евдокимов Владимир Вячеславович – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической функциональной диагностики, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» ноября 2023 года в 12.00 ч на заседании диссертационного совета ДСУ208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>
Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из ключевых проблем современного здравоохранения, поскольку является исходом всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно актуальным эпидемиологическим данным, распространенность ХСН в мире составляет 2,4%. Согласно данным исследования ЭПОХА-ХСН распространенность ХСН в российской популяции достигает 8,2% (Мареев В.Ю. и др. 2018). Несмотря на разработанные терапевтические подходы, прогноз у пациентов с ХСН весьма неблагоприятный. Согласно данным мета-анализа, охватившего 1 500 000 пациентов страдающих ХСН, 5-летняя выживаемость составила 57% (Virani et al. 2021). Важно подчеркнуть, что около половины диагностированных случаев приходится на ХСН с сохранной фракцией выброса (СНсФВ) (Levy et al. 2020).

На сегодняшний день не существует ранних маркеров для диагностики СНсФВ, а терапевтические подходы к лечению разработаны недостаточно в сравнении с СНнФВ. Результаты ряда крупных рандомизированных исследований (РКИ) (I-PRESERVE (Forman and Gaziano 2009); CHARM-Preserved (Yusuf et al. 2003), PEP-CHF (Cleland et al. 2006), TOPCAT (Pitt et al. 2014), PARAGON (Solomon et al. 2019)) не продемонстрировали способность исследуемых препаратов модифицировать течение болезни.

Нейрегулин-1 – член семейства эпидермальных факторов роста, который активирует пролиферацию, дифференцировку и выживание многих типов тканей, включая кардиомиоциты (Falls et al. 1993). Первые данные о влиянии системы нейрегулин-1/ErbB на миокард взрослого человека были получены у пациентов, страдающих раком молочной железы (Hynes and Stern 1994; SLAMON et al. 2001; Feldman, Beverly, and Reis 2000).

Сердечная система нейрегулин-1/ErbB выполняет защитную роль в кардиомиоцитах и взаимодействует с сердечно-сосудистыми нейрогормональными системами. Доказано, что нейрегулин-1 оказывает противовоспалительный эффект, который обусловлен подавлением синтеза ИЛ-1, ИЛ-6 и регуляцией

активности тканевых макрофагов (Xu et al. 2004). Система нейрегулин-1/ErbB4 может играть важную роль в регуляции воспалительных процессов в миокарде, в том числе и при СНсФВ. Предположения о возможном участии нейрегулина-1 в фиброобразовании выдвинули С.Л. Galindo и соавт, использование рекомбинатного нейрегулина-1 в моделях ХСН у животных приводило к снижению выраженности миокардиального фиброза и уменьшению экспрессии рецепторов ТФР- β 1 на поверхности кардиомицитов (Galindo et al. 2014, Ryzhov et al. 2017).

Учитывая высокую вероятность значимой роли данного фактора роста в развитии и прогрессировании ХСН, существует необходимость дальнейшего исследования уровня нейрегулина-1 для определения его клинической и прогностической значимости. Принимая во внимание потенциальную роль нейрегулина-1 в регуляции воспаления и фиброза – патологическими процессами, имеющими значение в развитии СНсФВ, необходимо исследование взаимосвязи нейрегулина-1 с биомаркерами перечисленных патологических процессов.

Степень разработанности темы

В настоящий момент существует единственное опубликованное исследование по изучению нейрегулина-1 у пациентов СНсФВ (С. Наге и соавт.). Важно отметить, что в данном исследовании не оценивалась связь нейрегулина-1 с клиническими проявлениями ХСН, маркерами системного воспаления и фиброза. Учитывая высокую вероятность значимой роли данного маркера в развитии и прогрессировании СНсФВ, необходимо дальнейшее исследование нейрегулина-1 для определения его клинической и прогностической значимости, а также взаимосвязи с процессами воспаления и фиброза.

Цель исследования

Целью настоящей работы является оценка активности системы нейрегулина-1, ее клинической и прогностической значимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса, а также ее связи с маркерами системного воспаления и фиброза.

Задачи исследования

1. Оценить уровень нейрегулина-1 у пациентов с СНсФВ, СНнФВ и в группе контроля;
2. Определить связь уровня нейрегулина-1 с функциональным статусом пациентов с ХСН, оцененного по результатам 6-минутного шагового теста и опросника качества жизни;
3. Оценить взаимосвязь уровня нейрегулина-1 и маркеров хронической сердечной недостаточности, фиброза и системного воспаления;
4. Изучить взаимосвязь уровня нейрегулина-1 с морфофункциональным состоянием сердца с помощью эхокардиографии (ЭХО-КГ), в том числе в режимах тканевого доплеровского исследования;
5. Оценить частоту неблагоприятных событий у пациентов с СНсФВ, таких как повторная госпитализация и смерть в зависимости от уровня нейрегулина-1, маркеров системного воспаления (высокочувствительного СРБ, ИЛ-6) и маркеров фиброза миокарда (трансформирующего фактора роста β) в течение 2 лет от момента включения в исследование.

Научная новизна

В данной научно-исследовательской работе впервые продемонстрирована прогностическая роль нейрегулина-1 по отношению к частоте повторных госпитализаций у пациентов с СНсФВ. Проведена комплексная оценка уровня нейрегулина-1, маркеров системного воспаления (высокочувствительного СРБ, ИЛ-6) и маркеров фиброза миокарда (трансформирующего фактора роста β) в группах пациентов с СНсФВ и СНнФВ. Выполнен сравнительный анализ нейрегулина-1, маркеров системного воспаления, фиброза миокарда и структурно-функционального состояния миокарда в группах СНсФВ и СНнФВ. Получены статистически значимые данные о взаимосвязи нейрегулина-1 с процессами воспаления и фиброза именно в группе СНсФВ. Определены независимые предикторы, такие как нейрегулин-1, высокочувствительный СРБ, ИЛ-6 для неблагоприятных исходов (риск повторной госпитализации с декомпенсацией ХСН, смерть от ССЗ) у пациентов в группах СНсФВ, СНнФВ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенная комплексная оценка взаимосвязи системы нейрегулина-1 и маркеров системного воспаления и маркеров фиброза миокарда у пациентов с СНсФВ, что может говорить о противовоспалительных и антифибротических эффектах данного маркера. В ходе проведенного исследования выявлена предикторная роль нейрегулина-1 в отношении риска развития неблагоприятных исходов (повторная госпитализация с декомпенсацией ХСН) у пациентов с СНсФВ.

Результаты исследования показали значимую роль нейрегулина-1 в формировании и прогрессировании СНсФВ, и являются предпосылкой к выполнению более крупных исследований по изучению системы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с СНсФВ уровень нейрегулина-1 имеет положительную корреляцию с маркерами системного воспаления (высокочувствительным СРБ, ИЛ-6) и маркерами фиброза (трансформирующий фактор роста β), что отражает комплексную противовоспалительную и антифибротическую активность нейрегулина-1.
2. Риск повторной госпитализации с декомпенсацией ХСН выше у пациентов с высокими концентрациями нейрегулина-1, вчСРБ, ИЛ-6 в группе СНсФВ.
3. Комплексная оценка нейрегулина-1 и концентрации NTproBNP может улучшить стратификацию риска у пациентов с СНсФВ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа, соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология, пункту № 13 (современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией).

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность данных подтверждается достаточным объемом выборки, использованием комплекса современных высокоинформативных методов исследования, полученные данные были подвергнуты адекватной статистической обработке для получения достоверных результатов исследования.

Результаты исследования были представлены на международном онлайн конгрессе Европейского Общества Кардиологов «Heart Failure 2021» (29 июня – 01 июля 2021г.).

Апробация диссертации состоялась 07 апреля 2023 года на заседании кафедры госпитальной терапии №1 ИКМ имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Личный вклад автора

Автором лично проведено планирование работы, поиск и анализ литературы по проблеме диссертации, набор больных, организация и выполнение обследования пациентов, формирование базы данных и их статистическая обработка, анализ результатов, оформление работы, написание статей и диссертации.

Внедрение результатов работы в практику

Полученные результаты внедрены в лечебный процесс отделения кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) акт о внедрении № 224 от 29 марта 2023 г., а также внедрены в учебный процесс кафедры Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) акт о внедрении № 223 от 29 марта 2023 г.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 5 печатных работ, из них 3 оригинальных научных статьи в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а также индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 2 обзорных статьи.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение), заключения, выводов, научно-практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 131 источника (34 отечественных и 97 зарубежных источников). Диссертационная работа изложена на 96 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 рисунками и 14 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования: работа выполнена в рамках проспективного наблюдательного сравнительного исследования, проведенного в соответствии с рекомендациями STROBE и принципами Хельсинкской декларации. За время исследования было скринировано более 250 пациентов.

В исследование было включено 86 пациентов с ХСН, из них 47 больных с СНсФВ, составивших основную группу исследования. 39 пациентов с СНнФВ явились группой положительного контроля, в которой система нейрегулина-1 активна. В группу отрицательного контроля вошли 40 здоровых добровольцев, у которых система нейрегулина-1 неактивна.

Критерии включения для пациентов СНсФВ определены на основании клинических рекомендаций Российского общества кардиологов по хронической сердечной недостаточности от 2018 года: наличие симптомов ХСН (одышка на уровне II-IV ФК по NYHA, периферические отеки); фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) >50%; повышенный уровень мозгового конечного натрийуретического пептида (NT-proBNP>300 pg/ml); наличие структурного поражения сердца (гипертрофия левого желудочка – толщина задней стенки левого желудочка ≥ 12 мм и/или увеличение левого предсердия и/или увеличение индекса левого предсердия >34 мл/м² и/или индекса массы левого желудочка >115 г/м² для мужчин и >95 г/м² для женщин).

Критерии включения для пациентов с СНнФВ: наличие симптомов ХСН (NYHA II-IV); снижение ФВ ЛЖ менее 40%.

Группу здоровых добровольцев составили люди, не предъявляющие характерных жалоб в отношении ССЗ и не имеющие доказанных ССЗ, без признаков поражения сердечно-сосудистой системы при обследовании, а также без признаков хронических заболеваний других органов и систем.

Все участники прошли полное кардиологическое обследование, включающее проведение общего и биохимического анализа крови, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭХО-КГ). Всем включенным пациентам был определен уровень нейрегулина-1 β , маркеров хронической сердечной недостаточности (NTproBNP), системного воспаления (ИЛ-6, вчСРБ) и фиброза (ТФР- β). Дополнительно у больных СНсФВ и СНнФВ оценивались динамика функционального статуса (Тест 6-минутной ходьбы), качество жизни, а также неблагоприятные исходы сбор информации осуществлялся на протяжении 2 лет от момента включения в исследование, в числе которых повторные госпитализации или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США) и GraphPad Prism 8

software (GraphPad Software Inc., USA). Количественные показатели описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Построение прогностической модели выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Для сравнения времени наступления событий в подгруппах больных, имеющих высокие и низкие уровни биомаркеров, построены кривые Каплана-Мейра. Различия оценивались при помощи log-rank теста. Регрессионный анализ Кокса применялся для оценки ассоциации между изучаемыми биомаркерами и исходами. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0.05$.

Характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование было включено 86 пациентов с ХСН, из них 47 больных с СНсФВ и 39 пациентов с СНнФВ. Средний возраст больных СНсФВ составил 70 [66-77] лет, в исследуемой группе преобладали женщины – 69,1%. Средний индекс массы тела (ИМТ) в группе СНсФВ составил 32,19 [29,75-37,77] кг/м². Средний возраст пациентов с СНнФВ составил 71 [64-78] лет. Согласно полученным данным при анализе возраста, ИМТ в зависимости от группы пациентов, были установлены существенные различия ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно), возраст пациентов был сопоставим ($p = 0,042$) (Таблица 1).

Группу здоровых добровольцев составили 40 человек, из них 18 мужчины (45%), средний возраст составил 56 [53-61] лет, 5 были курильщиками (12,5%), средний индекс массы тела ИМТ=25,97 [24,05–28,06] кг/м². Все лабораторные параметры и параметры ЭХО-КГ находились в пределах референсных значений.

Все пациенты с СНсФВ предъявляли жалобы на утомляемость и одышку при физической нагрузке. Периферические отеки до уровня коленных суставов

наблюдались у 11 (23%) пациентов, у 1 пациента отмечено наличие отеков до уровня паховой складки. 36 (80%) пациентов по данным теста 6-минутной ходьбы имели II ФК по Нью-Йоркской классификации (NYHA), 11 пациентов (20%) имели III ФК по NYHA. Средняя дистанция в группе СНсФВ составила 368 [323-405] метров.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов страдающих ХСН

	1	2	3	
Группа	СНсФВ (n=47)	СНнФВ (n=39)	Здоровые добровольцы (n=40)	p
Параметр				
Мужчины, n (%)	15 (31,9)	23 (59,0)	18 (45,0)	0,042 $p_{1-2}=0,036$
Возраст, лет	70 [66-77]	71 [64-78]	56 [53–61]	<0,001 $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Курение, n (%)	7 (14,9)	4 (10,3)	5 (12,5)	0,571
ИМТ, кг/м ²	32,19 [29,75- 37,77]	29,04 [25,64- 30,71]	25,97 [24,05– 28,06]	<0,001 $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
NT-proBNP, пг/мл	692 [453–956]	3714 [1432– 11564]	51 [24 – 87]	<0,001 $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Функциональный статус пациентов:				
ФК по NYHA II	36 (80,0)	4 (10,3)	-	<0,001
ФК по NYHA III	11 (20,0)	35 (89,7)	-	<0,001
Дистанция по данным теста 6-минутной ходьбы, м	368 [323-405]	252 [166-282]	-	<0,001
Интегральный показатель качества жизни шкале EQ-5D-3L, %	72±11	45 ± 13	-	<0,001
Примечание: p_{1-3} – статистическая значимость между СНсФВ и группой контроля; p_{2-3} – статистическая значимость между СНнФВ и группой контроля; p_{1-2} – статистическая значимость между СНсФВ и СНнФВ.				

Все пациенты с СНсФВ предъявляли жалобы на утомляемость и одышку при физической нагрузке. 36 (80%) пациентов по данным теста 6-минутной ходьбы имели II ФК по Нью-Йоркской классификации (NYHA), 11 пациентов (20%) имели III ФК по NYHA. Средняя дистанция в группе СНсФВ составила 368 [323-405] метров.

У всех пациентов с СНнФВ была одышка при физической нагрузке. Периферические отеки наблюдались у 23 (59%) пациентов. Подавляющее большинство пациентов имели высокий класс ХСН по NYHA III – 89,7%, средняя дистанция теста 6-минутной ходьбы составила 252 [166-282] метров.

При анализе лабораторных показателей исследуемых групп отмечено, что уровень NTproBNP был выше референсных значений в группах пациентов с ХСН: СНсФВ – 692 [453–956] пг/мл, СНнФВ – 3714 [1432–11564] пг/мл. В группе здоровых добровольцев уровень NTproBNP в пределах нормальных значений – 51 [24 – 87] пг/мл. При апостериорном анализе подгрупп выявлено, что уровень NTproBNP значимо был выше в группе СНнФВ по сравнению с СНсФВ и здоровыми добровольцами, при $p < 0,001$ для всех групп.

При сопоставлении сопутствующей патологии было выявлено, что практически все пациенты в группе СНсФВ страдали гипертонической болезнью – 46 человек (97,9%), более половины имели ФП – 72,3% (n=34) и дислипидемию – 68,0% (n=32), такие заболевания как ИБС, СД 2ого типа и ХБП встречались в 44,7% (n=21), 46,8% (n=22) и 38,3% (n=18) соответственно. (Таблица 2).

Таблица 2 – Сопутствующая патология пациентов страдающих ХСН

Параметр \ Группа	СНсФВ (n=47)	СНнФВ (n=39)	p
Гипертоническая болезнь, n(%)	46 (97,9)	35 (89,7)	0,172
Сахарный диабет 2ого типа, n(%)	22 (46,8)	14 (35,9)	0,307
Гиперхолестеринемия, n(%)	32 (68,0)	12 (30,8)	<0,001
ХБП, n(%)	18 (38,3)	15 (38,5)	0,988
ФП, n (%)	34 (72,3)	23 (59,0)	0,192
ИБС, n(%)	21 (44,7)	23 (59,0)	0,187
ИМ в анамнезе, n(%)	10 (21,3)	23 (59,0)	<0,001

Большая часть пациентов с СНсФВ получали петлевые диуретики – 33 человека (70,2%), β -блокаторы – 35 человек (74,5%), статины – 36 человек (76,6%), а так же блокаторы РААС в виде иАПФ – 26 человек (55,4%) или БРА – 15 человек (31,0%). Основная масса пациентов СНнФВ получала базисную терапию ХСН в виде β -блокаторов – 89,7% (n=35), иАПФ – 46% (n=18), БРА – 30% (n=12), АМКР – 71,8% (n=28), петлевых диуретиков – 89,7% (n=35).

Несмотря на различия в подходах терапии данных групп пациентов согласно актуальным рекомендациями, не было выявлено статистически значимых различий в применении β -блокаторов – $p=0,096$. Пациенты страдающие СНнФВ чаще получали петлевые диуретики ($p=0,034$) и АМКР ($p=0,002$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Лекарственная терапия пациентов страдающих ХСН

Параметр \ Группа	СНсФВ (n=47)	СНнФВ (n=39)	p
иАПФ, n(%)	26 (55,3)	18 (46,2)	0,397
БРА, n(%)	15 (31,0)	12 (30,0)	0,234
β -блокаторы, n(%)	35 (74,5)	35 (89,7)	0,096
Статины, n(%)	36 (76,6)	19 (48,7)	0,007
АМКР, n(%)	18 (38,3)	28 (71,8)	0,002
Петлевые диуретики, n (%)	33 (70,2)	35 (89,7)	0,034
БММК, n(%)	25 (86,2)	4 (10,0)	<0,001
АМКР, n(%)	18 (38,3)	28(71,8)	0,002
Петлевые диуретики, n (%)	33 (70,2)	35(89,7)	0,034
БММК, n(%)	25 (86,2)	4 (10,0)	<0,001
Антиагреганты, n(%)	11 (52,4)	10(25,0)	0,810
Антикоагулянты, n(%)	34 (59,6)	23(57,5)	0,192

При анализе структурно-функционального состояния миокарда по данным ЭХО-КГ выявлено, что в группе СНнФВ значительно преобладало дилатационное поражение камер сердца в сравнении с группой СНсФВ. В противоположность этому толщина стенок миокарда ЛЖ у пациентов с СНсФВ была больше, нежели у пациентов с СНнФВ, также ОТС ЛЖ была больше у пациентов СНсФВ и составила $0,46 \pm 0,06$ против $0,39 \pm 0,08$ у пациентов СНнФВ при $p=0,001$. Несмотря на значимо более низкую ФВ и большие объемы ЛЖ в группе СНнФВ, иОЛП не отличался между группами (Таблица 4).

Таблица 4 – Структурные параметры сердца по данным эхокардиографического исследования у пациентов исследуемых групп

	1	2	3	
Группа	СНсФВ (n=47)	СНнФВ (n=39)	Здоровые добровольцы (n=40)	p
Показатель				
КДР ,см	5,0±0,5	5,7±0,7	4,7±0,3	<0,001 p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,005 p ₂₋₃ =0,001
иММЛЖ, г/м ²	110±27	134±32	77±12	<0,001 p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
ОТС ЛЖ	0,46±0,06	0,39±0,08	0,39±0,06	<0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₂ =0,001
иОЛП, мл/м ²	41±11	44±10	25±3	<0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
КДО, мл	102±23	142±41	88±19	<0,001 p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,023 p ₂₋₃ =0,001
КСО, мл	45±12	98±31	88±19	<0,001 p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
ФВ ЛЖ, %	57±4	33±7	61±4	<0,001 p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
Примечание: p ₁₋₃ – статистическая значимость между СНсФВ и группой контроля; p ₂₋₃ – статистическая значимость между СНнФВ и группой контроля; p ₁₋₂ – статистическая значимость между СНсФВ и СНнФВ.				

При исследовании функциональных параметров ЛЖ в группе СНсФВ скорости трансмитрального потока для пика Е и А составили 80[73-83] см/с, 64±12 см/с соответственно, индекс Е/А – 1,25 [1,09-1,4]. Тогда как в группе СНнФВ пик

E– 87[78-91] см/с, пик А 63±15 см/с, индекс 1,38 [1,16-1,63], при сопоставлении с группой СНсФВ значимых различий не выявлено (Таблица 5).

Таблица 5 – Структурные параметры сердца по данным эхокардиографического исследования у пациентов исследуемых групп

	1	2	3	
Группа	СНсФВ (n=33)	СНнФВ (n=25)	Здоровые добровольцы (n=40)	p
Показатель				
Пик E (трансмитральный поток), см/с	80[73-83]	87[78-91]	55[46-68]	0,001 p ₁₋₃ =0,004 p ₁₋₂ =0,238 p ₂₋₃ =0,030
Пик А (трансмитральный поток), см/с	64±12	63±15	60±14	0,803
E/A	1,25 [1,09-1,4]	1,38 [1,16-1,63]	0,9 [0,7-1,2]	0,001 p ₁₋₃ =0,004 p ₁₋₂ =0,098 p ₂₋₃ =0,030
ТМД Ems, см/с	5 [5-6]	4 [4-4]	8 [7-9]	<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₂ =0,071 p ₂₋₃ <0,001
ТМД Eml, см/с	8 [7-8]	5 [5-7]	10 [9-11]	<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₂ =0,112 p ₂₋₃ <0,001
Примечание: p ₁₋₃ – статистическая значимость между СНсФВ и группой контроля; p ₂₋₃ – статистическая значимость между СНнФВ и группой контроля; p ₁₋₂ – статистическая значимость между СНсФВ и СНнФВ.				

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровни биомаркеров в исследуемых группах

Концентрация нейрегулина-1 была значимо выше в группе СНсФВ по сравнению со таковой в группе контроля и составила 0,969 [0,348-1,932] нг/мл и 0,379 [0,195-0,861] нг/мл соответственно (p=0,004). Несмотря на то, что уровень

нейрегулина-1 значимо не отличался между группами пациентов с СНнФВ и СНсФВ – 0,969 [0,348-1,932] нг/мл и 0,630 [0,394-1,093] нг/мл при $p=0,078$, имеется тенденция к более высокой концентрации нейрегулина-1 у пациентов с СНсФВ. (Таблица 6).

У пациентов с ХСН уровни исследуемых биомаркеров системного воспаления (вч СРБ, ИЛ-6) были значимо выше, чем у здоровых лиц ($p<0,001$): вчСРБ для СНсФВ – 2,950 [1,147-7,020] нг/мл, для СНнФВ – 5,420 [1,770-17,000] нг/мл, для группы контроля 0,750 [0,390-1,740] нг/мл; ИЛ-6 для СНсФВ – 2,970 [1,500-6,587] пг/мл, для СНнФВ 8,8 [1,7-21,4] пг/мл, концентрация в группе контроля $<1,5$ (Таблица 6). Концентрации вчСРБ между группами СНсФВ и СНнФВ значимо не отличались ($p>0,05$).

Концентрация ТФР- β , была значимо выше у пациентов с СНсФВ и СНнФВ по сравнению с контрольной группой – $p<0,001$. Выявлены статистические различия между группами СНсФВ и СНнФВ: 7251 [3390-14632] пг/мл и 7658 [4951-18785] пг/мл соответственно при $p=0,039$.

Таблица 6 – Концентрация маркеров системного воспаления и фиброза

Группа / Показатель	1	2	3	p
	СНсФВ (n=47)	СНнФВ (n=39)	Здоровые добровольцы (n=40)	
Нейрегулин-1 (нг/мл)	0,969 [0,348-1,932]	0,630 [0,394-1,093]	0,379 [0,195-0,861]	0,005 $p_{1-3}=0,004$
вчСРБ (мг/л)	2,950 [1,147-7,020]	5,420 [1,770-17,000]	0,750 [0,390-1,740]	$<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ИЛ-6 (пг/мл)	2,970 [1,500-6,587]	8,8 [1,7-21,4]	$<1,5$	$<0,001$ $p_{1-2}=0,021$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ТФР- β (пг/мл)	7251 [3390-14632]	7658 [4951-18785]	4321 [2898-5508]	$<0,001$ $p_{1-2}=0,049$ $p_{1-3}=0,039$ $p_{2-3}<0,001$
Примечание: p_{1-3} – статистическая значимость между СНсФВ и группой контроля; p_{2-3} – статистическая значимость между СНнФВ и группой контроля; p_{1-2} – статистическая значимость между СНсФВ и СНнФВ.				

Таким образом, можно говорить, что у пациентов с СНнФВ процессы воспаления и фиброобразования являются этапами универсального тканевого на повреждение миокарда (например, в условиях ишемии, токсического воздействия на миокард ЛЖ) и в последующем одним из звеньев ремоделирования миокарда ЛЖ. В то время у пациентов с СНсФВ миокардиальное воспаление, вероятно, имеет латентный персистирующий характер, как было описано в ранее проведенных исследованиях.

Взаимосвязь уровня нейрегулина-1 с клиническими проявлениями

При анализе концентрации нейрегулина-1 с клиническими проявлениями ХСН выявлена значимая положительная корреляция средней силы между уровнем качества жизни и концентрацией нейрегулина-1 ($r_s=0,340$, $p<0,032$) у пациентов с СНсФВ. При этом статистически значимых ассоциаций между уровнем нейрегулина-1 и бМТХ выявлено не было в обеих исследуемых группах.

Взаимосвязь уровня нейрегулина-1 с маркерами воспаления и фиброза

В ходе оценки связи концентрации нейрегулина-1 с биомаркерами системного воспаления у больных исследуемых групп отмечено, что у пациентов с СНсФВ имеет место положительна корреляция средней силы между уровнем нейрегулина-1 и вчСРБ ($r_s=0,378$, $p=0,023$), ИЛ-6 ($r_s =0,378$, $p=0,014$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Результаты корреляционного анализа нейрегулина-1 и биомаркеров в группах СНсФВ и СНнФВ

Показатель	Группы пациентов			
	СНсФВ		СНнФВ	
	r_s	p	r_s	p
NTproBNP	-0,011	0,942	-0,053	0,756
вчСРБ	0,378	0,023	-0,099	0,562
ИЛ-6	0,378	0,014	-0,181	0,285
ТФР- β	0,603	<0,001	0,237	0,158
Примечание: r_s – коэффициента ранговой корреляции Спирмена,				

В группе СНнФВ статистически значимых взаимосвязей между концентрацией нейрегулина-1 и маркерами системного воспаления и фиброза получено не было (Таблица 7). Также выявлена положительная корреляция средней силы между уровнем нейрегулина-1 и ТФР- β ($r_s = 0,603$, $p < 0,001$). Таким образом, система нейрегулина-1/ErbB демонстрирует связь с процессами воспаления и фиброобразования именно в группе СНсФВ.

Нейрегулин-1 и параметры ЭХО-КГ в группах СНсФВ и СНнФВ

При проведении корреляционного анализа не было получено статистически значимых взаимосвязей нейрегулина-1 как с параметрами систолической функции (ФВ ЛЖ), так и с параметрами диастолической функции ЛЖ ни в одной из исследуемых групп. В группе СНсФВ выявлена положительная корреляция средней силы между концентрацией нейрегулина-1 и ОТС ЛЖ – $r_s = 0,354$, $p = 0,015$.

Таким образом, выявленная положительная корреляция между концентрацией нейрегулина-1 и ТФР- β , уровнем нейрегулина-1 и ОТС ЛЖ именно в группе СНсФВ может говорить об участии системы нейрегулин-1/ErbB в фиброобразовании в качестве антифибротической системы по принципу обратной положительной связи.

Прогностическая роль Нейрегулина-1, маркеров системного воспаления и фиброза

В группе СНсФВ средний период наблюдения составил 456 [240;730] дней, зарегистрированы 2 (4%) смерти от ССЗ и 19 (40%) госпитализаций по поводу ХСН. В группе СНнФВ за период наблюдения 407 [98;730] дней умерли 10 (25%) пациентов и 19 (48%) были госпитализированы по поводу декомпенсации ХСН. Смертность была значимо выше в группе СНнФВ (Log-rank=0,027), частота повторных госпитализаций была сопоставима в группах ХСН, Log-rank=0,135. Анализ Каплана-Майера показал, что у пациентов СНсФВ, имеющих высокие уровни нейрегулина-1 ($\geq Me$, $\geq 0,969$ нг/мл, $n=23$), частота повторных

госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН значимо выше, чем у пациентов с низкой концентрацией биомаркера (11 повторных госпитализаций против 8, $p=0,046$) (Рисунок 2).

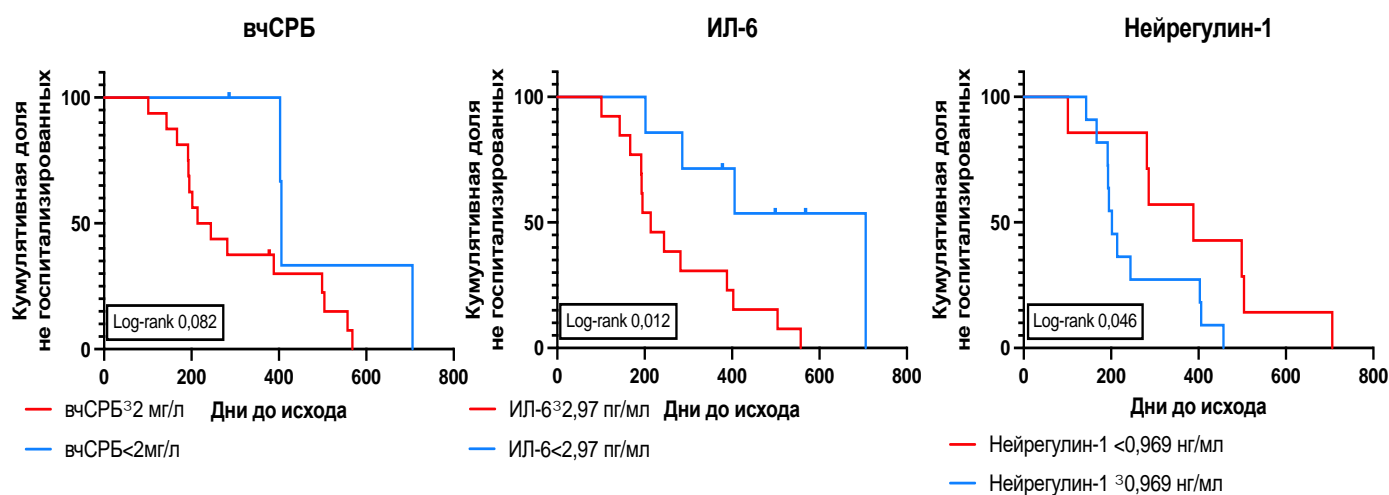


Рисунок 2 - Кривая Каплан-Мейера риска повторных госпитализаций в зависимости от Нейрегулина-1, ИЛ-6, вЧСРБ у пациентов с СНсФВ

Анализ Каплана-Майера показал, что у пациентов СНсФВ, имеющих высокие уровни нейрегулина-1 ($\geq Me$, $\geq 0,969$ нг/мл, $n=23$), частота повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН значимо выше, чем у пациентов с низкой концентрацией биомаркера (11 повторных госпитализаций против 8, $p=0,046$) (Рисунок 2).

Высокие концентрации нейрегулина-1 отражают тяжесть течения ХСН в группе СНсФВ и ассоциированы с худшим прогнозом. Больные в группе СНсФВ с высоким уровнем ИЛ-6 ($\geq 2,97$ пг/мл, $n=25$) также имели значимо более высокую частоту регистрируемых исходов (14 повторных госпитализаций против 5, при $p=0,012$). Аналогичные данные получены для вЧСРБ – 12 повторных госпитализаций против 7, при $p=0,082$) (Рисунок 2).

Таким образом, высокие концентрации нейрегулина-1 свидетельствуют о том, что нейрегулин-1 является частью противовоспалительной системы, и отражают активность воспалительных процессов в частности в миокарде, и активность системного воспаления в целом, подобно активации системы натрийуретических пептидов при СНсФВ в ответ на активацию РААС, САС.

В ходе регрессионного анализа установлено, что у пациентов СНсФВ в качестве независимых предикторов повторной госпитализации с декомпенсацией ХСН выявлены – нейрегулин-1 β , ИЛ-6 и вчСРБ. В группе СНнФВ таких ассоциаций не получено (Таблица 8).

Таким образом высокая концентрация нейрегулина-1 (\geq Ме, \geq 0,969 нг/мл) является независимым неблагоприятным предиктором повторной госпитализации с декомпенсацией ХСН в группе СНсФВ. Риск повторной госпитализации возрастает в 1,3 раза (95% ДИ 1,01-1,66) при концентрации \geq 0,969 нг/мл, $p=0,037$. Однако высокая концентрация нейрегулина-1 отражает противовоспалительную, антифибротическую активность системы нейрегулин-1/ErbB по механизму положительной обратной связи по аналогии с активацией системы натрийуретических пептидов при СНнФВ.

Таблица 8 – Характеристика факторов, влияющих на риск повторных госпитализаций и смертность от ССЗ в исследуемых группах

Параметр	СНсФВ			СНнФВ					
	Повторная госпитализация (n=19)			Повторная госпитализация (n=19)			Смерть от ССЗ (n=10)		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Нейрегулин-1	1,30	1,01-1,66	0,037	1,09	0,71-1,49	0,619	1,09	0,70-1,49	0,618
Пол	0,48	0,13-1,38	0,207	0,58	0,18-1,65	0,322	0,57	0,17-1,64	0,322
Возраст	0,99	0,94-1,04	0,738	1,00	0,94-1,06	0,967	1,00	0,94-1,06	0,966
NTproBNP	1,0	0,99-1,00	0,980	1,00	1,00-1,00	0,887	1,0	1,00-1,00	0,887
вчСРБ	1,12	1,02-1,25	0,017	0,99	0,97-1,00	0,294	0,99	0,97-1,00	0,294
ИЛ-6	1,08	1,01-1,16	0,020	0,99	0,98-1,00	0,688	0,99	0,98-1,00	0,688
ТФР- β	1,00	0,99-1,00	0,400	1,00	0,99-1,00	0,633	1,00	0,99-1,00	0,633

Примечание: Данные представлены в виде отношения рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ)

ВЫВОДЫ

1. Уровень нейрегулина-1 в исследуемых группах составил: 0,969 [0,348-1,932] нг/мл в группе СНсФВ, 0,63 [0,348-1,932] нг/мл в группе СНнФВ и 0,379 [0,195-0,861] нг/мл в группе здоровых добровольцев. В группе СНсФВ уровень нейрегулина-1 β был значимо выше по сравнению с группой контроля ($p=0,004$) и статистически не отличался от такового в группе СНнФВ, однако выявлена тенденция к его более высокой концентрации у пациентов с СНсФВ ($p=0,078$), что может говорить о более высокой активности системы нейрегулин-1/ErbB в данной подгруппе.

2. У пациентов с СНсФВ выявлена значимая положительная корреляция умеренной силы между нейрегулином-1 и индексом качества жизни – $r_s=0,320$, $p<0,001$, у пациентов СНнФВ данная связь отсутствовала – $p=0,783$. Статистически значимых взаимосвязей между уровнем нейрегулина-1 и результатом теста 6-минутной ходьбы выявлено не было ни у пациентов СНсФВ – $p=0,275$, ни у пациентов СНнФВ – $p=0,944$. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что система нейрегулин-1/ErbB, оказывая свои протективные свойства на миокард ЛЖ, влияет на качество жизни пациентов с СНсФВ.

3. Нейрегулин-1 в группе СНсФВ имеет корреляцию умеренной силы с маркерами системного воспаления: вчСРБ ($r_s=0,378$, $p=0,023$), ИЛ-6 ($r_s=0,378$, $p=0,014$) и корреляцию средней силы с маркерами фиброза: ТФР- β ($r_s=0,603$, $p=0,001$), между нейрегулином-1 и NTproBNP ассоциаций выявлено не было – $r_s=-0,011$, $p=0,943$. Статистически значимых корреляций между биомаркерами и нейрегулином-1 в группе СНнФВ получено не было. Полученные данные свидетельствует об участии нейрегулина-1 во всех патологических процессах, связанных с формированием и прогрессированием СНсФВ.

4. При проведении корреляционного анализа между концентрацией нейрегулина-1 и морфофункциональными параметрами ЭХО-КГ статистически значимых взаимосвязей между показателями систолической (ФВ ЛЖ) и диастолической функциями (скорость трансмитрального потока, ТМД Ems и Eml, E/A) ЛЖ выявлено не было ни в одной из исследуемых групп. В группе СНсФВ

выявлена умеренная положительная корреляция между уровнем нейрегулина-1 и параметром ОТС ЛЖ – $r_s=0,354$ при $p=0,015$, что говорит об участии нейрегулина-1 в процессе фиброобразования именно при СНсФВ.

5. Высокая концентрация нейрегулина-1 ($\geq Me$, $\geq 0,969$ нг/мл) является неблагоприятным предиктором риска повторной госпитализации с декомпенсацией ХСН в группе СНсФВ. Риск повторной госпитализации возрастает в 1,3 раза (95% ДИ 1,01-1,66) при $p=0,037$. При многофакторном регрессионном анализе выявлено, что ассоциация нейрегулина-1 с исходами оставалась значимой при включении в модель дополнительных факторов: пол, возраст, NTproBNP – ОР 1,39 95%ДИ [1,04-1,89], $p=0,028$, таким образом его прогностическая роль при СНсФВ очевидна. В группе СНнФВ нейрегулин-1 не обладал прогностической значимостью. Высокие концентрации маркеров системного воспаления (вчСРБ и ИЛ-6) обладают прогностической значимостью в отношении риска повторной госпитализации с декомпенсацией ХСН в группе СНсФВ, риск возрастает в 1,12 раза ($p=0,017$) для вчСРБ, для ИЛ-6 риск повторной госпитализации возрастает в 1,08 раза ($p=0,020$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Нейрегулин-1 может рассматриваться в качестве прогностического биомаркера неблагоприятного течения СНсФВ, при его высокой концентрации ($\geq 0,969$ нг/мл) риск повторной госпитализации с декомпенсацией ХСН возрастает в 1,3 раза (95% ДИ 1,01-1,66) при $p=0,037$
- Маркеры системного воспаления – вчСРБ, ИЛ-6 могут быть рассмотрены в качестве прогностических биомаркеров течения СНсФВ, риск повторной госпитализации с декомпенсацией ХСН возрастает в 1,12 раза при высокой концентрации вчСРБ (≥ 2 мг/л) при $p=0,017$, и в 1,08 раза при высокой концентрации ИЛ-6 ($\geq 2,97$ пг/мл) при $p=0,020$.
- Комплексная оценка уровня нейрегулина-1, NTproBNP, маркеров системного воспаления (вчСРБ, ИЛ-6) может улучшить стратификацию риска у пациента в группе СНсФВ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Щендрыгина А.А., **Жбанов К. А.**, Привалова Е. В., Юсупова А. О., Бытдаева А.Х. и др. Циркулирующий нейрегулин-1 и хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – №11. С. 128-136. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1222. [Scopus, Web of Science] [Обзорная статья]
2. Щендрыгина А.А., **Жбанов К.А.**, Привалова Е.В., Юсупова А.О., Данилогорская Ю.А., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т.17. – №3. – С. 476-483. DOI:10.20996/1819-6446-2021-05-01. [Scopus, Web of Science] [Обзорная статья]
3. **Жбанов К.А.**, Щендрыгина А.А., Железных Е.А., Привалова Е.В., Суворов А.Ю., Абляметова А.С., Фуксман Н.Ф., Салахеева Е.Ю., Беленков Ю.Н. Уровень циркулирующего нейрегулина-1 у здоровых добровольцев // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.** – 2021. – Т. 17. – №6. – С. 853-859. DOI:10.20996/1819-6446-2021-11-01. [Scopus, Web of Science]
4. **Жбанов К.А.**, Щендрыгина А.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Агаджанян А.А., Железных Е.А., Зекцер В.Ю., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Прогностическая роль нейрегулина-1 β у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка // **Кардиология.** – 2022. – Т. 62. – №9. – С. 3-8. DOI:10.18087/cardio.2022.9.n2241. [Scopus, Web of Science]
5. **Жбанов К.А.**, Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Железных Е.А., Зекцер В.Ю., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А. Нейрегулин-1 β , биомаркеры системного воспаления и миокардиального фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью. // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.** 2022. – Т. 18. – №5. – С. 522-529. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-05. [Scopus, Web of Science]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов
БММК – блокаторы медленных кальциевых каналов
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – Ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
иОЛП – индекс объема левого предсердия
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МЖП – межжелудочковая перегородка
ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СРБ – С-реактивный белок
СНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса
ТФР – трансформирующий фактор роста
ТМД Em1 – тканевая доплерометрия свободной створки митрального клапана
ТМД Em2 – тканевая доплерометрия септальной створки митрального клапана
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭХО-КГ – эхокардиография
ErbB – рецепторы эпидермальных факторов роста
NTproBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа