

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

На правах рукописи



Жбанов Константин Александрович

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

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Беленков Юрий Никитич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 12 |
| 1. Введение..... | 12 |
| 1.1. Патогенез хронической сердечной недостаточности | 13 |
| 1.1.1. Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса..... | 14 |
| 1.1.2. Сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса..... | 16 |
| 1.1.2.1. Системное воспаление..... | 16 |
| 1.1.2.2. «Жесткость» миокарда | 17 |
| 1.1.2.3. Фиброз миокарда..... | 18 |
| 1.2. Нейрегулин-1 | 20 |
| 1.2.1. Миокардиальное воспаление и нейрегулин-1 | 22 |
| 1.2.2 Миокардиальный фиброз и нейрегулин-1 | 23 |
| 1.2.3. «Жесткость» миокарда и нейрегулин-1 | 23 |
| 1.3. Исследование уровня нейрегулина-1 у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями..... | 24 |
| 1.4. Выводы по Главе 1 | 26 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 27 |
| 2.1. Протокол исследования..... | 27 |
| 2.2. Методы обследования и характеристика пациентов, включенных в исследование | 31 |
| 2.2.1. Демографические и клинические данные..... | 31 |
| 2.2.2. Лабораторные данные | 32 |
| 2.2.3. Инструментальные методы исследований | 33 |
| 2.2.4. Оценка исходов у пациентов с СНсФВ и СНнФВ..... | 34 |

| | |
|--|----|
| 2.3. Статистическая обработка данных..... | 35 |
| 2.4. Характеристика пациентов, включенных в исследование..... | 37 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 41 |
| 3.1. Лабораторные показатели в исследуемых группах | 41 |
| 3.2. Показатели ЭХО-КГ в исследуемых группах | 42 |
| 3.3. Уровни биомаркеров в исследуемых группах..... | 47 |
| 3.3.1. Концентрация нейрегулина-1 в исследуемых группах | 47 |
| 3.3.2. Концентрация маркеров системного воспаления и фиброза в исследуемых группах..... | 48 |
| 3.4. Оценка наличия взаимосвязи уровня нейрегулина-1 с клиническими проявлениями ХСН, маркерами системного воспаления, фиброза и параметрами ЭХО-КГ..... | 50 |
| 3.4.1 Нейрегулин-1 и клинические проявления ХСН..... | 50 |
| 3.4.2 Нейрегулин-1 и маркеры системного воспаления и фиброза в исследуемых группах..... | 51 |
| 3.4.3 Нейрегулин-1 и параметры ЭХО-КГ в группах СНсФВ и СНнФВ | 55 |
| 3.5. Прогностическая роль Нейрегулина-1, маркеров системного воспаления и фиброза | 57 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ..... | 65 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 71 |
| ВЫВОДЫ..... | 74 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 76 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ | 77 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 80 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А. Анкетирование..... | 95 |

ВВЕДЕНИЕ

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%. По прогнозам в ближайшие десятилетия заболеваемость будет иметь тенденцию к росту и к 2030 г. показатель может достигнуть 3% [1]. Согласно данным исследования ЭПОХА-ХСН распространенность ХСН в российской популяции достигает 8,2% [2]. 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% [3]. Необходимо отметить, что приблизительно половина диагностированных случаев соответствует ХСН с сохранной фракцией выброса (СНсФВ) [4].

Согласно данным исследованиям ЭПОХА в Российской Федерации доля пациентов с СНсФВ составляет более 50% [5]. Вопреки сохранной систолической функции левого желудочка (ЛЖ), смертность пациентов с СНсФВ сопоставима с показателями смертности у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ) [6]. Необходимо отметить, что декомпенсация ХСН является основной причиной госпитализаций пациентов с СНсФВ. Согласно актуальным данным примерно 300 000 пациентов с СНсФВ ежегодно госпитализируются с явлениями декомпенсации, что приводит к большой нагрузке на систему здравоохранения [7].

На сегодняшний день ранние маркеры, которые могли бы применяться для диагностики СНсФВ, отсутствуют, а также недостаточно разработаны терапевтические алгоритмы в сравнении с таковыми при СНнФВ. Несколько крупных рандомизированных исследований (РКИ) (TOPCAT [8], I-PRESERVE [9], PEP-CHF [10], CHARM-Preserved [11], PARAGON [12]) не выявили способность

исследуемых препаратов (антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [РААС], дигоксина и других) изменять ход болезни [13]. Следует подчеркнуть, что в результате анализа подгрупп в исследованиях PARAGON (сакубитрил/валсартан) и TOPCAT (спиронолактон) у части пациентов с СНсФВ сакубитрил/валсартан и спиронолактон продемонстрировали способность снижать частоту развития неблагоприятных исходов [13–15]. Согласно результатам РКИ EMPEROR-Preserved эмпаглифлозин снижает относительный риск смерти [16].

В усовершенствовании терапевтических подходов важную роль играет последующее исследование ключевых механизмов данной патологии.

Нейрегулин-1 – член семейства эпидермальных факторов роста, который активирует пролиферацию, дифференцировку и выживание многих типов тканей, включая кардиомиоциты [17–20]. Его биологические эффекты опосредованы набором тирозинкиназных рецепторов (ErbB2, ErbB3 и ErbB4) [21]. Передача сигналов в системе нейрегулин-1/ErbB наиболее известна своей незаменимой ролью во время развития сердца и нейронов [22; 23]. Во взрослом сердце нейрегулин-1 продолжает синтезироваться в эндотелиоцитах микроциркуляторного русла сердца, тогда как рецепторы ErbB2 и ErbB4 по-прежнему экспрессируются в кардиомиоцитах [24]. Первые данные о влиянии системы нейрегулин-1/ErbB на миокард взрослого человека были получены у пациентов, страдающих раком молочной железы и получающих химиотерапию моноклональным антителом (Трастузумаб) к рецепторам HER-2 (ErbB2), которые экспрессируются раковыми клетками. Помимо ингибирования данных рецепторов опухолевых клеток, в 10% случаев происходит ингибирование рецепторов ErbB4 в кардиомиоцитах, что в свою очередь приводит к кардиотоксичности и формированию ХСН [25–27].

Сердечная система нейрегулин-1/ErbB выполняет защитную роль в сохранении целостности миокарда и взаимодействует с сердечно-сосудистыми нейрогормональными системами. Нейрегулин-1 снижает инотропный и хронотропный ответ миокарда на адренергическую стимуляцию, активируя

мускариновые рецепторы холинергической системы [28; 29]. Доказано, что нейрегулин-1 путем подавления синтеза ИЛ-1, ИЛ-6 и регулирования активности тканевых макрофагов оказывает противовоспалительный эффект [30]. Эти данные позволяют предполагать значимость системы нейрегулин-1/ErbB4 в регуляции процессов воспаления в миокарде при СНсФВ. С.Л. Galindo и соавт. впервые предположили возможность участия нейрегулина-1 в фиброобразовании.[31] Исследование модели СНсФВ, при котором свиньям вводили рекомбинантный нейрегулин-1, продемонстрировало не только улучшение диастолической функции ЛЖ, но и уменьшение количества миофибробластов, экспрессии рецепторов ТФР- β 1 на их поверхности, а также снижение выраженности фиброза миокарда [32].

Учитывая высокую вероятность значимой роли данного фактора роста в развитии и прогрессировании ХСН, существует необходимость дальнейшего исследования уровня нейрегулина-1 у данной категории пациентов для определения его клинической и прогностической значимости. Принимая во внимание потенциальную роль нейрегулина-1 в регуляции воспаления и фиброза, а также связь с дисфункцией эндотелия – патологическими процессами, имеющими первостепенное 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. Nage и соавт.)[33]. Стоит подчеркнуть, что в этом исследовании оценивалась только прогностическая роль нейрегулина-1, связь с клиническими проявлениями ХСН, маркерами системного воспаления и фиброза не изучалась. Учитывая высокую вероятность значимой роли данного фактора в развитии и прогрессировании СНсФВ, необходимо дальнейшее исследование уровня нейрегулина-1 у данной категории пациентов 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, оцененным 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 (высокочувствительного СРБ, ИЛ-6) и маркеров фиброза миокарда (трансформирующего фактора роста β) 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 ХСН (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 нейрегулина-1 с перспективой поиска терапевтических мишеней данной патологии.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в рамках проспективного наблюдательного сравнительного исследования. До начала исследования у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. В

соответствии с критериями включения и невключения в научно-исследовательскую работу были отобраны 47 пациентов с СНсФВ, 39 в группу СНнФВ и 40 в группу контроля. Согласно дизайну исследования всем участникам исследования проводилось стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование в условиях кардиологического стационара; всем пациентам определяли уровни маркеров фиброза (ТФР- β) и маркеров воспаления (вчСРБ, ИЛ-6). Затем проводилась оценка предикторного влияния уровней биомаркеров. Методы статистической обработки данных соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

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 миокарда (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

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 учёной степени кандидата наук, а также индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 2 обзорных статьи.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (РФФИ) в рамках научного проекта №20-315-90089.

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 источник (34 отечественных и 97 зарубежных источников). Диссертационная работа изложена на 96 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 рисунками и 14 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой синдром, который развивается как следствие нарушения способности миокарда к наполнению и/или опорожнению, что в свою очередь сопровождается недостаточной перфузией органов, систем и тканей, проявляющейся жалобами на утомляемость, слабость, одышку и, при прогрессировании, отёчным синдромом. ХСН, будучи результатом всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), является одной из значимых проблем современного здравоохранения. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность ХСН в мире составляет 2,4%. Учитывая старение популяции, первостепенную роль гипертонической болезни в развитии ХСН, а также вклад таких социально-значимых заболеваний как ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ожирение, сахарный диабет (СД), заболеваемость ХСН будет сохранять тенденцию к росту и к 2030 г. достигнет отметки в 3% [3]. Согласно данным исследования ЭПОХА-ХСН распространенность ХСН в российской популяции достигает 8,2% [2]. 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 составляет 57% [1]. При этом на долю ХСН с сохранной фракцией выброса приходится более половины от всех случаев [4].

По данным исследования ЭПОХА-ХСН в Российской Федерации (РФ) доля пациентов, страдающих ХСН с низкой фракцией выброса (СНнФВ), составляет лишь 29%, в то же время доля пациентов с СНсФВ достигает 71% [5]. Аналогичные данные были получены в исследовании IMPROVEMENT: распространенность СНсФВ достигает 83% [18]. При этом сохранная систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) не снижает смертность пациентов с СНсФВ и ее показатели

сопоставимы с таковыми у пациентов, имеющих сердечную недостаточность с низкой фракцией выброса (СНнФВ) [6].

Необходимо отметить, что декомпенсация ХСН является основной причиной госпитализаций пациентов с СНсФВ. Согласно актуальным данным, примерно 300 000 пациентов с СНсФВ ежегодно госпитализируются с явлениями декомпенсации, что приводит к большой нагрузке на систему здравоохранения[7].

Если говорить о терапевтических подходах при СНсФВ, то в сравнении с СНнФВ они разработаны недостаточно, а ранних маркеров в диагностических алгоритмах СНсФВ не существует [34]. Крупные рандомизированные исследования (РКИ) (PEP-CHF [10], I-PRESERVE [9], TOPCAT [8], CHARM-Preserved [11], PARAGON [12]) не обнаружили способность таких препаратов, как дигоксин, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [РААС], антагонисты минералокортикоидных рецепторов и других изменять течение заболевания[13]. При этом спиронолактон в исследовании TOPCAT и сакубитрил/валсартан в исследовании PARAGON у части пациентов, преимущественно у женщин с ФВ ЛЖ 50-57%, снижали частоту развития неблагоприятных исходов [13–15]. Согласно результатам РКИ EMPEROR-Preserved эмпаглифлозин в суточной дозировке 10 мг в сутки продемонстрировал снижение относительного риска смерти от ССЗ/повторной госпитализации с декомпенсацией ХСН у пациентов с СНсФВ по сравнению с плацебо – ОР (относительный риск (relative risk)) 0,91 [95% ДИ (доверительный интервал) 0,76-1,09] при $p < 0,001$ и ОР 0,71; [95% ДИ 0,60-0,83] при $p < 0,001$, соответственно[16].

В разработке новых подходов в терапии важное место занимает изучение основных механизмов развития данного заболевания.

1.1. Патогенез хронической сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность представляет собой состояние, при котором в результате дефектов в структуре или нарушения функции сердца сердечный выброс не способен удовлетворить метаболические потребности организма в покое или при нагрузке или поддерживается лишь за счет повышенного давления заполнения левого желудочка.

1.1.1. Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

В основе СНФВ лежит повреждение кардиомиоцитов и их гибель [35]. Это происходит при инфаркте миокарда (ИМ), цитотоксическом действии вирусов (миокардит), нарушении метаболизма кардиомиоцитов с их последующей гибелью из-за токсического поражения миокарда (например алкогольная кардиомиопатия, воздействие химиотерапевтических препаратов) [36–40]. Как следствие апоптоза кардиомиоцитов во внеклеточный матрикс выбрасываются протеиназы, что приводит к инфильтрации поврежденного миокарда активированными тканевыми макрофагами и развитию воспаления [41]. Вдобавок макрофаги синтезируют белковые реактанты острой фазы (в т.ч. СРБ), провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8), а также факторы роста (в т.ч. трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) [42–48]. В результате гибели кардиомиоцитов происходит ремоделирование ЛЖ [49]. При этом принято связывать этот процесс с балансом про- и противовоспалительных факторов и соотношением протеиназы/ингибиторы [42; 45; 50]. Процессы, описанные выше, приводят к снижению сократительной способности миокарда и снижению ФВ ЛЖ. Впоследствии запускаются компенсаторные механизмы, направленные на нормализацию работы сердечной мышцы: механизм Франка-Старлинга, нейрогуморальная активация РААС, симпато-адреналовой системы (САС), системы антидиуретического гормона, системы натрийуретических пептидов, а также ремоделирование ЛЖ [51; 52]. Активация данных систем имеет как положительные эффекты, как правило краткосрочные, так и отрицательные – долгосрочные. Активация РААС приводит к системной вазоконстрикции (с целью поддержания уровня АД и сохранения перфузии органов и тканей) и увеличению объема циркулирующей крови для увеличения преднагрузки и активации механизма Франка-Старлинга. Активация САС приводит к увеличению ЧСС и силы сокращений с целью сохранения адекватного выброса ЛЖ. Несмотря на положительные эффекты в краткосрочном периоде, при длительной активации данных систем происходит истощение компенсаторных возможностей кардиомиоцитов и ремоделирование миокарда.

Ремоделирование миокарда – это изменение размеров камер сердца, их формы, структуры и функции. Для улучшения сократимости происходит гипертрофия кардиомиоцитов, но в долгосрочной перспективе это влечет большее потребление миокардом кислорода и недостаточное его кровоснабжение. Даже в условиях интактных коронарных артерий дилатация миокарда на начальных этапах несет положительный эффект в виде увеличения сердечного выброса (согласно закону Франка-Старлинга), однако при достижении определённого предела дилатация приводит лишь к падению ФВ. В условиях ремоделирования миокарда РААС несет в большей степени отрицательные эффекты: из-за увеличения ОЦК значительно растет преднагрузка ЛЖ, что приводит к застою по малому кругу кровообращения и формированию отеочного синдрома. Вазоконстрикция, вызванная ангиотензином и вазопрессином, приводит к значительному росту постнагрузки и, соответственно, значительному увеличению энергетических затрат миокарда. Длительно существующая активация САС также приводит к значительному увеличению потребления миокардом кислорода за счет положительных инотропных и хронотропных эффектов [53; 54]. Стоит отметить, что лишь система натрийуретических пептидов (НУП) несет исключительно протективный эффект, стимулируя натрийурез, и тем самым снижая ОЦК и преднагрузку [55; 56]. Также НУП вызывает периферическую вазодилатацию, что приводит к снижению постнагрузки и, следовательно, снижению потребления миокардом кислорода [57]. Таким образом, активация всех вышеуказанных систем приводит к краткосрочным положительным эффектам. Позднее замыкается «порочный круг»: снижение сердечного выброса после повреждения миокарда приводит к падению АД, запуская тем самым компенсаторные механизмы (механизм Франка-Старлинга, активация РААС, САС), что приводит к росту сердечного выброса ЛЖ за счет повышения сократимости и ЧСС. Увеличение ОЦК, вазоконстрикция приводят к росту АД и восстановлению перфузии периферических органов и тканей, что влечет за собой рост пред- и постнагрузки.

Далее развивается ремоделирование миокарда ЛЖ и прогрессирование дисфункции ЛЖ и как следствие снижение сердечного выброса и АД. Так формируется фенотип сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса.

1.1.2. Сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса

Концепция развития СНсФВ разительно отличается от формирования СНнФВ. В настоящее время установлено, что важная роль в развитии СНсФВ принадлежит фиброзу экстрацеллюлярного матрикса и нарушению расслабления кардиомиоцитов, обусловленного нарушением внутриклеточного обмена кальция и дисфункцией белка тайтина, являющегося одним из основных структурных белков кардиомиоцитов [13].

1.1.2.1. Системное воспаление

Paulus and Tchore предложили актуальную концепцию патогенеза СНсФВ, согласно которой основой описанных нарушений является устойчивое системное воспаление, развивающееся при различных коморбидных состояниях (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение и др.) [13; 58]. На фоне активного субклинического воспаления возрастает концентрация циркулирующих провоспалительных цитокинов (в т.ч. ИЛ-6, ТФР- β), что приводит к повышенной экспрессии молекул адгезии (E-селектин, sVCAM, ICAM) на поверхности эндотелиоцитов микрососудов миокарда. Данная экспрессия способствует субэндотелиальной миграции лейкоцитов (в частности моноцитов) и их последующей трансформации в тканевые макрофаги и активации [59; 60]. Продолжающийся синтез хемокинов (ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-8, ТФР- β 1) и провоспалительных цитокинов уже активированными тканевыми макрофагами поддерживает воспаление в миокарде [61; 62] и создает условия для дисфункции кардиомиоцитов [59] и формирования миокардиального фиброза [63].

1.1.2.2. «Жесткость» миокарда

Провоспалительные цитокины вызывают активацию NADPH оксидаз в эндотелиоцитах микрососудов коронарного русла, что в свою очередь приводит к снижению синтеза оксида азота (NO), повышению концентрации реактивных форм кислорода и развитию дисфункции эндотелия (ЭД) [64–66]. В кардиомиоцитах, прилегающих к дисфункциональному эндотелию, низкая биодоступность NO и высокий уровень реактивных форм кислорода, пероксинитрита предрасполагают к снижению продукции цГМФ, растворимой гуанилатциклазы, и, как следствие, низкой активности протеинкиназы G [60; 67–70]. Ранее неоднократно было продемонстрировано как в лабораторных, так и в клинических условиях, что высокая активность протеинкиназы-G препятствует развитию гипертрофии миокарда. Таким образом, у пациентов с СНсФВ сниженная активность ПК-G приводит к патологической гипертрофии миокарда ЛЖ [71–74]. Недостаточная передача сигналов NO-цГМФ-протеинкиназа-G от эндотелия к миокарду также влияет на расслабление миокарда. Высокий уровень реактивных форм кислорода и низкая концентрация цГМФ приводят к снижению фосфорилирования фосфоламбама. Из-за этого уменьшается саркоплазматический ретикулярный захват кальция и повышается концентрация цитозольного кальция [75]. Оба эффекта объясняют развитие высокого напряжения кардиомиоцитов в покое, так называемой «жесткости» миокарда [76–78]. Известно, что важное значение в формировании «жесткости» КМЦ отводится белку титину [79; 80]. Титин относится к структурным микрофиламентам саркомера и представлен 2 изоформами: более жесткой (N2BA) и менее жесткой (N2B) [81; 82]. В норме соотношение менее и более жестких изоформ составляет 5:3 [83; 84]. Роль титина заключается в том, чтобы в момент расслабления миоцитов обеспечить ретракцию миозиновых фибрилл относительно актиновых филаментов [83; 85]. Некоторые исследования показали, что нарушение функции титина сопровождается увеличением пассивного напряжения кардиомиоцитов в результате чего повышается их жесткость [79; 80; 86–88]. Установлено, что в основе изменений функции титина

лежит нарушение процессов его фосфорилирования – процесса, важную роль в котором играет протеинкиназа-G и ее дисфункция [88; 89]. Более того, при СНсФВ избыточно синтезируется более жесткая изоформа титина – N2BA [89].

Согласно А. Vorbely и соавт. увеличение пассивного напряжения кардиомиоцитов у пациентов с СНсФВ взаимосвязано с показателями релаксации миокарда и конечным диастолическим давлением ЛЖ [84; 90]. Схожие данные были получены в исследовании M.R. Zile и соавт., которое выявило, что оцененный при помощи определения пассивного напряжения рост «жесткости» кардиомиоцитов положительно коррелирует с величинами, характеризующими увеличение давления наполнения ЛЖ, оцененные по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) и фактически формирует диастолическую дисфункцию (ДД) [79; 90].

1.1.2.3. Фиброз миокарда

Наличие распространенного фиброза миокарда не раз было продемонстрировано у пациентов с СНсФВ. Фиброз не только ассоциируется со степенью выраженности клинических проявления СНсФВ, но и является маркером неблагоприятного прогноза [91–96]. При исследовании биоптатов сердечной мышцы больных с СНсФВ в работе D. Westermann и соавт. обнаружили значительный объем коллагена I типа [59]. Позднее схожие результаты были выявлены в исследовании S.F. Mohammed и соавт., в котором сообщается, что миокард больных с СНсФВ характеризуется патологическими изменениями в виде фиброза [63]. M. Kasner и соавт. продемонстрировали значимую корреляцию распространённости фиброза миокарда с параметрами ДД [62]. M.M. Su и соавт. установили аналогичные данные путем демонстрации взаимосвязи выраженности интерстициального фиброза, оцененного по структурно-функциональным изменениям сердца по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), с показателями, отражающими нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ [90; 99]. Более того, выраженность фиброзных изменений (фракция внеклеточного объема [ECV], МРТ) была положительно связана с показателями релаксации и

жесткости миокарда [65] и повышенным давлением наполнения ЛЖ [66]. Исследование F. Dusa и соавт. продемонстрировало корреляцию между распространенностью миокардиального фиброза, оцененной по данным МРТ и гистологически, с уровнем сывороточного NTproBNP, функциональным классом (ФК) ХСН и неблагоприятными исходами [90; 95]. Значимость миокардиального фиброза для прогноза также была подтверждена в ряде исследований [60-61, 66]. Важно отметить, что в настоящее время одной из перспективных мишеней в терапии СНсФВ является фиброз миокарда.

Известно о ведущей роли миофибробластов и TФР- β 1 в развитии миокардиального фиброза у больных СНсФВ [90; 98; 103].

Миофибробласты деградируют факторы роста, ряд провоспалительных факторов и матриксных металлопротеиназ, тем самым нарушая гомеостаз внеклеточного матрикса [104–107]. Вдобавок избыточный синтез коллагена I типа и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса также приводит к развитию миокардиального фиброза [56], тем самым усугубляя ДД.

Персистирующее системное воспаление, дисфункция эндотелиоцитов, повышенная «жесткость» миокарда ЛЖ и фиброз экстрацеллюлярного матрикса приводят к формированию ДД миокарда ЛЖ, что, в свою очередь, приводит к увеличению давления наполнения ЛЖ в диастолу. На ранних этапах данного процесса компенсаторные возможности миокарда левого предсердия (ЛП) в состоянии обеспечить наполнение ЛЖ. Однако при прогрессировании ДД происходит дилатация ЛП с дальнейшим снижением его систолической функции и нарушением наполнения ЛЖ в диастолу [109]. Данный механизм приводит к увеличению давления заклинивания легочных капилляров и развитию «застоя» в малом круге кровообращения, что обуславливает основной симптом у пациентов с СНсФВ – одышку.

За последнее время понимание механизмов развития ДД при СНсФВ значительно улучшилось, но терапевтические мишени не определены. Необходимо дальнейшее изучение ведущих патологических процессов СНсФВ и механизмов их регуляции.

1.2. Нейрегулин-1

Нейрегулин-1 является членом семейства эпидермальных факторов роста, который, как известно, активирует пролиферацию, дифференцировку и выживание многих типов тканей, включая кардиомиоциты [17–20]. Его биологические эффекты опосредованы набором тирозинкиназных рецепторов (ErbB2, ErbB3 и ErbB4), которые димеризуются при связывании лиганда, что приводит к их фосфорилированию и последующей передаче сигналов [21]. Передача сигналов в системе нейрегулин-1/ErbB наиболее известна своей незаменимой ролью во время внутриутробного развития сердца и нейронов [22; 23].

Первые доказательства пути нейрегулин-1/ErbB в кардиальном морфогенезе были обнаружены в исследованиях клеточных линий мышечной с «выключенными» генами NRG-1, ErbB2 и ErbB4. Мыши погибали в середине эмбриогенеза (10,5 дней) в результате отсутствия нормальной трабекуляции миокарда желудочков [110]. Во взрослом сердце нейрегулин-1 продолжает синтезироваться в эндотелиальных клетках сердца, тогда как рецепторы ErbB2 и ErbB4 по-прежнему экспрессируются в кардиомиоцитах [24]. Более того, экспрессия нейрегулина-1 происходит в эндокарде, эндотелиоцитах микроциркуляторного русла и отсутствует в крупных коронарных артериях и венах, а также в аорте [111]. Первые данные о влиянии системы нейрегулин-1/ErbB на миокард взрослого человека были получены у пациентов, страдающих раком молочной железы и получающих химиотерапию моноклональным антителом (Трастузумаб) к рецепторам HER-2 (ErbB2), которые экспрессируются раковыми клетками. Помимо ингибирования данных рецепторов опухолевых клеток, в 10% случаев происходит ингибирование рецепторов ErbB4 в кардиомиоцитах, что в свою очередь приводит в кардиотоксичности и формированию ХСН [25].

Сигнальные пути, активируемые через ErbB рецепторы, включают в себя ERK1/2 и PI3-киназу/Akt. В ответ на активацию ERK1/2 происходит регуляция физиологической гипертрофии миокарда [24; 112], пролиферации кардиомиоцитов [24; 112], а также миофибриллярная организация и формирование межклеточных

контактов между кардиомиоцитами [113; 114]. Антиапоптотические эффекты зависят от активированного пути PI3/Akt и способствуют выживанию кардиомиоцитов в условиях оксидативного стресса. Ингибируя NADPH оксидазы, снижается уровень реактивных форм кислорода и пероксинитрита, повышается биодоступность NO за счет активации NO синтетазы, что в свою очередь приводит к повышению активности протеинкиназы-G [112; 115].

Помимо выполнения защитной роли в сохранении целостности ткани миокарда, сердечная система нейрегулин-1/ErbB взаимодействует с сердечно-сосудистыми нейрогормональными системами. Наиболее важно, что нейрегулин-1 снижает инотропный и хронотропный ответ миокарда на адренергическую стимуляцию, активируя мускариновые рецепторы холинергической системы [28; 29]. Точные молекулярные механизмы, лежащие в основе взаимодействия между системой нейрегулин-1/ErbB и холинергической системой, все еще находятся на стадии изучения.

Исследование моделей животных продемонстрировали важные изменения в сердечной системе нейрегулин-1/ErbB во время прогрессирования СНнФВ. На ранних стадиях заболевания происходит активный синтез нейрегулина-1 в эндокарде левого желудочка и эндотелии микроциркуляторного русла миокарда. Активация передачи сигналов нейрегулин-1/ErbB носит адаптивный характер как противовес избыточной адренергической стимуляции (снижая экспрессию адренорецепторов на поверхности кардиомиоцитов, активируя мускариновые рецепторы), а также способствует компенсаторной гипертрофии левого желудочка. Однако совместно с падением насосной функции сердца и формированием эксцентрической гипертрофии желудочков снижается и экспрессия нейрегулина-1. С точки зрения гемодинамики данный феномен носит адаптивный характер, так как происходит восстановление избыточной адренергической стимуляции для сохранения сердечного выброса в условиях полного истощения компенсаторных возможностей [90; 116].

На основании результатов этих исследований был создан инъекционный препарат рекомбинантного нейрегулина-1 (rhNRG-1), который является агонистом

ErbB4 рецептора. РКИ второй фазы продемонстрировали, что у больных с СНнФВ терапия rhNRG-1 не только значительно улучшает систолическую функцию ЛЖ, но и снижает конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ [90; 117]. В настоящее время rhNRG-1 находится в третьей фазе клинических исследований терапии СНнФВ (NCT01251406, NCT1214096 и NCT01541202).

1.2.1. Миокардиальное воспаление и нейрегулин-1

Первые заключения о том, что нейрегулин-1 обладает противовоспалительным эффектом впервые продемонстрированы в модели ишемии мозга. Z. Xu и соавт. связали такой эффект нейрегулина-1 с его способностью регулировать активность тканевых макрофагов, а также подавлять синтез ИЛ-6, ИЛ-1 [30]. Другое исследование, в котором на крысах была создана модель ангиотензин-индуцированного фиброза миокарда, продемонстрировало аналогичные результаты. Введение нейрегулина-1 приводило к уменьшению экспрессии микроРНК отвечающих за синтез ИЛ-6 и ТФР- β , а также к апоптозу активированных тканевых макрофагов [92]. Более того, было выявлено, что нейрегулин-1 реализует свой противовоспалительный эффект посредством стимуляции рецептора ErbB4 [92]. Schumacher M. и соавт. показали, что исходом активации ErbB4 посредством нейрегулина-1 является апоптоз макрофагов и снижение выработки ими интерферона гамма, ИЛ-6 и ФНО- α [93]. S. Ryzhov и соавт. также подтвердили, что нейрегулин-1 способен снижать экспрессию ТФР- β , ФНО- α активированными моноцитами [31]. Таким образом, можно сделать предположение, что противовоспалительные эффекты системы нейрегулин-1/ErbB4 основаны на ее способности влиять на синтез провоспалительных молекул адгезии эндотелиоцитами [94] и воспалительных цитокинов макрофагами [31], а также на клиренс тканевых макрофагов [90]. Такие результаты позволяют предполагать важную роль системы нейрегулин-1/ErbB4 в регуляции воспалительных процессов в миокарде, в том числе и при СНсФВ.

1.2.2 Миокардиальный фиброз и нейрегулин-1

C.L. Galindo и соавт. впервые выдвинули предположение об участии нейрегулина-1 в фиброобразовании. Введение свиньям в качестве моделей СНФВ рекомбинатного нейрегулина-1 продемонстрировало наряду со снижением количества миофибробластов и выраженности миокардиального фиброза также улучшение диастолической функции ЛЖ [32]. Дальнейший эксперимент с изолированными фибробластами выявил снижение экспрессии рецепторов ТФР- β на поверхности миофибробластов (МФБ) и уменьшение их количества в ответ на введение рекомбинантного нейрегулина-1 [32]. На основании результатов данного исследования продолжилось дальнейшее изучение антифибротической роли нейрегулина-1. При введении нейрегулина-1 моделям фиброза миокарда и ангиотензин-I индуцированной гипертрофии у мышей происходило снижение выраженности фиброза (уменьшение объема экстрацеллюлярного матрикса)[90]. Стоит отметить, что в группе мышей с делецией гена ErbB4 в ответ на введение нейрегулина-1 отмечалось выраженное развитие фиброза, что подтверждает тот факт, что антифибротический эффект нейрегулина-1 был опосредован ErbB4[90; 92]. В работе M. Gurte и соавт. в модели инфаркта миокарда у мышей проводили гистологическое исследование миокарда, отдаленного от зоны ишемии, по результатам которого были выявлены схожие данные. Выяснилось, что количество фиброзной ткани было меньше в группе мышей, получавших терапию нейрегулином-1, в сравнении с группой контроля [86]. Таким образом, данные исследования достоверно подтверждают предположение об антифибротическом потенциале системы нейрегулин-1/ErbB4.

1.2.3. «Жесткость» миокарда и нейрегулин-1

Исследования по изучению роли нейрегулина-1 в формировании «жесткости» кардиомиоцитов (КМЦ) немногочисленны. A. Norf и соавт. отметили значительное снижение «жесткости» миокарда после введения нейрегулина-1 как следствие увеличения фосфорилирования титина – на 77% [118].

Другое исследование продемонстрировало снижение нейрегулина-1 активности протеинкиназы-С на 18%, что приводило к нормализации процесса фосфорилирования титина. Также в ответ на введение нейрегулина-1 происходило усиление обратного захвата цитозольного кальция саркоплазматическим ретикуломом, что уменьшало пассивную жесткость кардиомиоцитов желудочков – как левого, так и правого [119].

Таким образом, вышеизложенные данные подтверждают тот факт, что система нейрегулин-1/ErbB участвует в регуляции основополагающих механизмов развития СНсФВ. Важно подчеркнуть, что большинство из полученных данных продемонстрировано на моделях животных. Изучение активности системы нейрегулин-1/ErbB у пациентов с СНсФВ и связи нейрегулина-1 с маркерами фиброза и воспаления является важной задачей современного медицинского сообщества.

1.3. Исследование уровня нейрегулина-1 у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

Исследования, в которых оценивается уровень нейрегулина-1 и его значимость для прогноза у пациентов с ССЗ, не так многочисленны. Z. Zeng и соавт. оценивали уровень нейрегулина-1 в сыворотке у пациентов с СД 2 типа, нестабильной стенокардией и здоровых добровольцев. Это исследование не выявило значимых отличий в показателях уровня нейрегулина-1 между здоровыми добровольцами и больными СД. В то время как у больных нестабильной стенокардией отмечалась тенденция к повышению нейрегулина-1. Таким образом, гипотеза о связи ишемии миокарда с активацией системы нейрегулина-1 подтверждается полученными результатами [120].

В исследовании С.А. Geisberg и соавт. оценивался показатель циркулирующего сывороточного и плазменного нейрегулина-1 у пациентов с различной степенью тяжести ИБС (по ангиографическим критериям Дюка: легкая - 2 балла, средняя - 4-6 баллов, тяжелая - 8-12 баллов). При этом не было

обнаружено значительных отличий в уровне нейрегулина-1 в плазме у пациентов с легкой ИБС и в группе контроля. Стоит отметить, что с прогрессированием степени тяжести ИБС отмечалось снижение концентрации нейрегулина-1 [121]. При оценке этой же группой авторов связи уровней нейрегулина-1 с развитием ХСН у пациентов с раком молочной железы на фоне проведения полихимиотерапии препаратами антрациклинового ряда и трастузумабом и факторами риска ХСН (ХСН стадии А в соответствии с рекомендациями АСС/АНА) [122] выяснилось, что снижение фракции выброса ЛЖ значимо ассоциировалось со снижением нейрегулина-1.

В. Ку и соавт. в своем исследовании оценивали клиническую и прогностическую значимость нейрегулина-1 на достаточно большой выборке больных СНнФВ, включившей 899 пациентов. Выявлена связь степени тяжести ХСН с уровнем нейрегулина-1: у больных с IV ФК и I ФК по NYHA уровень нейрегулина-1 сыворотки составлял 6,2 и 4,4 нг/мл соответственно. Следует подчеркнуть, что в течение четырехлетнего периода наблюдения нейрегулин-1 был независимо связан с более высоким риском трансплантации сердца или смерти (Me=2,4 года, [ОР] 1,58; 95% [ДИ], 1,04-2,39; P=0,03). Более того, после коррекции модели по возрасту и полу данная ассоциация продолжала сохранять свою значимость. Значительнее всего такая связь наблюдалась у пациентов с ишемической кардиомиопатией (P=0,008) и III-IV ФК NYHA (P=0,01). Стоит также обратить внимание на то, что совокупная оценка нейрегулина-1 и мозгового натрийуретического пептида (BNP) позволила достигнуть лучшей стратификации риска, чем использование каждого биомаркера отдельно [123].

Л. Мiao и соавт. в своем исследовании не отметили изменений уровней нейрегулина-1 в зависимости от наличия ИБС и ФК по NYHA у пациентов с ХСН (N=239, ИБС – 56%). Дальнейшие наблюдения в течение 12 месяцев также не обнаружили связи уровня нейрегулина-1 с прогнозом [124]. Отсюда можно сделать вывод о противоречивости данных, свидетельствующих о значимости нейрегулина-1 для прогноза у пациентов с ХСН, что, следовательно, требует дальнейших исследований.

Первые данные об изучении нейрегулина-1 у пациентов с СНсФВ были опубликованы в январе 2020 г. [33]. Нейрегулин-1 определялся у пациентов с СНнФВ, СНсФВ и здоровых добровольцев. Стоит отметить значительно более высокие показатели уровня нейрегулина-1 у пациентов с СНсФВ в сравнении с больными с СНнФВ. При этом более плохой исход у пациентов с СНнФВ с высоким уровнем нейрегулина-1 (ОР=1,45, 95% ДИ 1,04-2,03, $p=0,029$) не зависел от генеза ХСН, в то время как у пациентов с СНсФВ влияние нейрегулина-1 на исход зависело от наличия ИБС – пациенты с ишемией имели худший прогноз (log-rank $p=0,020$).

1.4. Выводы по Главе 1

Таким образом, к настоящему моменту опубликовано только одно исследование по оценке уровня нейрегулина-1 у пациентов с СНсФВ. Учитывая высокую вероятность значимой роли данного фактора роста в развитии и прогрессировании СНсФВ, существует необходимость дальнейшего исследования уровня нейрегулина-1 у данной категории пациентов для определения его клинической и прогностической значимости. Принимая во внимание потенциальную роль нейрегулина-1 в регуляции воспаления и фиброза, а также связь с дисфункцией эндотелия – патологическими процессами, имеющими первостепенное значение в развитии СНсФВ – необходимо исследование взаимосвязи нейрегулина-1 с биомаркерами перечисленных патологических процессов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Протокол исследования

Дизайн исследования: работа выполнена в рамках проспективного наблюдательного сравнительного исследования, проведенного в соответствии с рекомендациями STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [125] и принципами Хельсинкской декларации. За время исследования было скринировано более 250 пациентов. По результатам скрининга на соответствие критериям включения/невключения были сформированы все группы исследования, включая группу контроля

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. Исследование проводилось на базе кардиологического отделения Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Сеченовский Университет) в период с сентября 2019 по июнь 2020 г.

В группы исследования вошли мужчины и женщины в возрасте от 40 до 80 лет, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения для пациентов СНсФВ определены на основании клинических рекомендаций Российского общества кардиологов по хронической сердечной недостаточности от 2018 года:

- повышенный уровень мозгового конечного натрийуретического пептида (NT-proBNP > 300 pg/ml);
- фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) > 50%;

- наличие симптомов ХСН (одышка на уровне II-IV ФК по NYHA, периферические отеки);
- 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 ХСНнФВ:

- наличие симптомов ХСН (NYHA II-IV);
- снижение ФВЛЖ менее 40%.

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

Критерии невключения:

- острое нарушение мозгового кровообращения в течение 3 месяцев до начала исследования;
- острые формы ишемической болезни сердца (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда за 3 месяца до начала исследования, острый коронарный синдром);
- клинически значимые нарушения проводимости сердца (АВ-блокады II - III ст., сино-атриальные блокады и СССУ);
- сахарный диабет 1 типа;
- обострение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта;
- хроническая обструктивная болезнь легких 3-4 стадии;
- аутоиммунные заболевания;

- цирроз печени с нарушением синтетической функции печени в стадии декомпенсации и тяжелые нарушения функции печени (повышение АЛТ, АСТ, ГГТ и/или билирубина в 3 раза и более по сравнению с лабораторной нормой);
- хроническая болезнь почек 4-5 стадии, острая почечная недостаточность;
- гипертиреоз в стадии декомпенсации или гипотиреоз;
- злокачественные новообразования;
- бактериальные и грибковые инфекции, хронические вирусные заболевания (в том числе вирусные гепатиты В и С, носители ВИЧ и больные СПИДом);
- отказ от участия в исследовании

Критерии исключения:

- Развитие событий, входящих в критерии невключения

Все участники прошли полное кардиологическое обследование, включающее проведение общего и биохимического анализа крови, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭХО-КГ), позволяющее верифицировать диагноз, а также описать структурно-функциональное состояние сердца.

Всем включенным пациентам был определен уровень нейрегулина-1 β , маркеров хронической сердечной недостаточности (NTproBNP), системного воспаления (ИЛ-6, вчСРБ) и фиброза (ТФР- β). Забор венозной крови пациентов для определения вышеуказанных маркеров производился в момент включения пациента в исследование. После центрифугирования в течение 20 минут при ускорении 2000g образцы плазмы крови были заморожены и хранились при температуре -80°C. Дополнительно у больных СНсФВ и СНнФВ оценивались динамика функционального статуса (Тест 6-ти минутной ходьбы), качество жизни (опросник качества жизни EQ-5D-3L), а также неблагоприятные исходы через 1 и 2 года от момента включения в исследование, в числе которых повторные госпитализации или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний.



СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рисунок 1 – Протокол исследования

2.2. Методы обследования и характеристика пациентов, включенных в исследование

2.2.1. Демографические и клинические данные

Все пациенты, которые участвовали в исследовании, подписали письменное информированное добровольное согласие на проведение сбора анамнеза и жалоб и физикального осмотра с применением стандартных методов – пальпации, перкуссии и аускультации.

Демографические и клинические параметры включали пол, возраст, вес, рост, индекс массы тела (ИМТ), факторы риска ССЗ, функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности по NYHA.

Пациентам с СНсФВ и СНнФВ проводился тест 6-минутной ходьбы. Исследование представляет собой измерение дистанции ходьбы по длинному прямому коридору в собственном темпе пациента. Данный тест позволяет оценить толерантность к физической нагрузке. Порядок выполнения теста: перед обследуемым ставится задача пройти за 6 минут в собственном темпе как можно большую дистанцию, после чего расстояние, пройденное обследуемым, регистрируется в индивидуальной карте пациента. При этом пациенту разрешено останавливаться и замедлять темп во время теста.

Также проводилась оценка качества жизни согласно опроснику EQ-5D-3L. Анкета состоит из пяти вопросов о субъективных ощущениях физического и психического здоровья человека, которую пациент заполняет самостоятельно. Анкета EQ-5D-3L позволяет собрать информацию о качестве жизни респондента: в виде профиля здоровья, описываемого тремя уровнями выраженности проблем в пяти компонентах (подвижность, уход за собой, обычная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия); балльной оценки, полученной с помощью визуальной аналоговой шкалы EQ-VAS, большее значение индекса говорит о лучшем качестве жизни – 100% наилучшее состояние здоровья, которое может представить себе пациент, 0% – наихудшее. Пример анкеты представлен на Рисунке А.1 и Рисунке А.2.

2.2.2. Лабораторные данные

Всем участникам исследования выполнены следующие лабораторные обследования:

- Общий анализ крови (с помощью гематологического анализатора XP 300, производителя Sysmex®)
- Биохимический анализ крови с определением мочевой кислоты (колориметрическим методом, с помощью реагента «ADVIA® Chemistry Uric Acid Reagents»); креатинина (кинетическим методом (метод Яффе), с помощью реагента «ADVIA® Chemistry Creatinine Reagents»); показателей липидного спектра (ЛПНП, ЛПВП и ОХС) (колориметрическим методом, с помощью реагентов «ADVIA® Chemistry Direct LDL Cholesterol Reagents», «ADVIA® Chemistry Direct HDL Cholesterol Reagents», «ADVIA® Chemistry Cholesterol Reagent»), глюкозы венозной плазмы натощак (гексокиназным методом с помощью реагента «ADVIA® Chemistry Glucose Hexokinase II Reagents»), вышеуказанные параметры исследовались на биохимическом анализаторе ADVIA® 2400.
- Оценка концентрации трансформирующего фактора роста β (ТФР- β), нейрегулина-1 проводилась непрямой неконкурентным гетерогенным («сэндвич») иммуноферментным анализом с использованием следующих наборов: NRG-1 DuoSet ELISA (R&D Systems®, США), коэффициент вариации (CV) внутри серий составлял 6,1%, между анализами – 13,8; TGF beta-1 Human ELISA Kit (Invitrogen, Thermo Fisher, США), CV внутри серий – 4,9%, между – 3,2%; Presage® ST2 Assay + Control kit (Critical Diagnostics, США) CV внутри серий – 6,3%, между – 4,8%. Регистрация результатов анализа проводилась на микропланшетном ридере («Luminometer Photometer LMA0B Beckman Coulter» (450нм)), полученные данные обрабатывались с применением алгоритма 5PL.
- Концентрации N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) определялись методом иммунохимического анализа с использованием наборов Elecsys proBNP II (Roche, Швейцария) и Elecsys IL-6 (Roche, Швейцария) соответственно. Учет результатов

производился в автоматическом режиме с помощью анализатора Cobase E 601 (Roche, Швейцария).

- Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) в плазме крови определяли иммунонефелометрическим методом с латексным усилением с помощью автоматического анализатора BN ProSpec производства («Dade-Behring», Германия) при использовании реагента CardioPhase hsCRP (Siemens, США).

2.2.3. Инструментальные методы исследований

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялись следующие инструментальные обследования:

- Электрокардиограмма – метод регистрации электрических потенциалов сердца и их графическое отображение. Запись ЭКГ в покое осуществлялась электрокардиографом «МИОКАРД-12», Россия. Производилась оценка частота сердечных сокращений (ЧСС), водителя ритма, комплекса QRS, интервалов PQ и QT и сегмента ST.

- Эхокардиография – метод исследования сердца с помощью ультразвука, позволяющий оценить структурные и функциональные изменения миокарда. Производилась на аппарате Toshiba Apilo 500 с использованием УЗИ-датчика с частотой 3,5 МГц в М- и В-режимах по стандартному протоколу исследования, в соответствии с российскими рекомендациями по эхокардиографии (в горизонтальном расположении исследуемого пациента на спине лежа, при затрудненной визуализации структур сердца — в положении лежа на левом боку). Оценка внутрисердечной гемодинамики проводилась в доплеровском режиме. Все измерения выполнялись в трех сердечных циклах, данные представлены в средних величинах. Оценивались морфометрические показатели: толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), конечно-диастолический размер полости ЛЖ (КДР ЛЖ), конечно-систолический размер полости ЛЖ (КСР ЛЖ), максимальный переднезадний размер левого предсердий,

также проводилась визуальная оценка различных сегментов ЛЖ на предмет наличия зон нарушений локальной сократимости. Опираясь на полученные данные, вычислялись дополнительные параметры по стандартизированным формулам, а именно:

- фракция выброса ЛЖ, отображающая глобальную сократимость миокарда и рассчитанную по формуле – $ФВ = (КДО - КСО / КДО) * 100\%$
- масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г), рассчитанная по формуле: $ММЛЖ = 0,8 \times [1,04 \times (МЖП + КДР + ЗСЛЖ) * 3 - КДР * 3] + 0,6$
- индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²), рассчитанный по формуле: $ИММЛЖ = ММЛЖ / \text{Площадь поверхности тела (ППТ)}, м^2$.
- индекс объема левого предсердия (ИОЛП, мл/м²), рассчитанный по формуле: $ИОЛП = \text{Объем левого предсердия (ОЛП, мл)} / \text{Площадь поверхности тела (ППТ)}, м^2$.
- индекс относительной толщины миокарда (ИОТ миокарда, усл.ед.), рассчитанный по формуле: $ИОТ = (2 \times ТЗСд) / КДР$.

Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась у пациентов, имеющих синусовый ритм на момент обследования. Была выполнена в доплеровском режиме на основании кривой трансмитрального кровотока – отношение пиков E/A. Определялось состояние перикарда и клапанного аппарата сердца.

2.2.4. Оценка исходов у пациентов с СНсФВ и СНнФВ

В индивидуальной карте пациента проводилась регистрация неблагоприятных исходов, таких как смерть от ССЗ и повторная госпитализация по поводу декомпенсации ХСН в группах СНсФВ и СНнФВ. Сбор информации осуществлялся на протяжении 2 лет от момента включения в исследование посредством телефонного звонка либо самому пациенту (предпочтительнее), по телефонному номеру родственников, полученному от самого пациента. Телефонный звонок выполнялся каждые 3 месяца после выписки из стационара, при этом коррекция терапии/консультативная помощь в рамках телефонного

контакта не осуществлялась. В рамках исследования проводился учет только первого случившегося неблагоприятного исхода. 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.

Все вышеперечисленные данные (клинические, демографические, лабораторные и инструментальные) вместе с сопутствующей патологией и получаемой лекарственной терапией регистрировались в индивидуальной электронной карте больного в системе RedCAP.

2.3. Статистическая обработка данных

Для статистической обработки данных использовались статистические программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США) и GraphPad Prism 8 software (GraphPad Software Inc., USA).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описания количественных показателей, которые имели нормальное распределение, использовались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) или средние арифметические величины (M) и стандартные отклонения (SD). Количественные показатели, не имеющие нормального распределения, описывались с помощью нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3) и медианы (Me). Для описания категориальных данных указывались процентные доли и абсолютные значения.

При сравнении трех и более групп по количественному показателю с нормальным распределением проводился однофакторный дисперсионный анализ. В случае равенства дисперсий апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия Тьюки, а при условии наличия неравных дисперсий с помощью критерия Геймса-Хауэлла. При сравнении же трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, использовался

критерий Краскела-Уоллиса, а для апостериорных сравнений – критерий Данна с поправкой Холма. В процессе анализа многопольных таблиц сопряженности процентные доли сравнивались с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Анализ четырехпольных таблиц сопряженности со сравнением процентных долей выполнялся с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Корреляционной связь, ее теснота и направление, между двумя количественными показателями при нормальном распределении оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона, а при распределении, отличном от нормального, с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для качественной корреляционной связи использовалась шкала Чеддока.

Для построения прогностической модели использовался метод логистической регрессии. В качестве меры определенности, которая указывала на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, использовался коэффициент R^2 Найджелкерка.

Диагностическая значимость нейрегулина-1 в отношении прогноза выявления ХСН оценивалась с помощью метода анализа ROC-кривых. Для определения разделяющего значения количественного признака в точке cut-off использовалось наивысшее значение индекса Юдена.

Для сравнения времени наступления событий в подгруппах больных, имеющих высокие и низкие уровни биомаркеров, построены кривые Каплана-Мейра. Для проведения анализа Каплана-Мейера в качестве референсных значений для нейрегулина-1, ИЛ-6, ТФР- β использовалась медиана концентрации данных биомаркеров, полученная в исследуемой когорте пациентов с ХСН. Для вчСРБ референсным значением служили 2 мг/л – значение, прогностическая значимость которого была установлена в ранее проведенных исследованиях [20]. Различия оценивались при помощи log-rank теста. Регрессионный анализ Кокса применялся для оценки ассоциации между изучаемыми биомаркерами и исходами. Различия считались статистически значимыми тогда, когда уровень значимости (p) был < 0,05.

2.4. 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. Среднее значение ИМТ составило 29,04 [25,64-30,71] кг/м². 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. Также пациенты проходили анкетирование согласно опроснику качества жизни EQ-5D-3L (EuroQOL): индекс качества жизни составил $72 \pm 11\%$ в группе СНсФВ. 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.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов страдающих ХСН

| Группа | 1 | 2 | 3 | |
|--|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|--|
| Параметр | СНсФВ (n=47) | СНнФВ (n=39) | Здоровые добровольцы (n=40) | p |
| 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 $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ |
| 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. СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ИМТ – индекс массы тела, ФК – функциональный класс | | | | |

Также пациенты данной группы имели неудовлетворительное качество жизни $45 \pm 13\%$. В исследуемых группах при оценке ФК ХСН по NYHA и дистанции ходьбы нами были выявлены статистически значимые различия. Так, пациенты СНнФВ чаще имели более высокий класс ХСН по NYHA (III-IV) в 89% (n=35) случаев против 20% (n=11) у пациентов с СНсФВ ($p<0,001$), дистанция ходьбы у пациентов с СНсФВ составила 368 м против 252 м в группе СНнФВ ($p<0,001$) (Таблица 1).

Таким образом, на основании полученных данных можно говорить, что пациенты страдающие СНсФВ были сопоставимы по возрасту с пациентами СНнФВ, и чаще это были женщины. Все больные, включенные в исследование, предъявляли жалобы на одышку при физической нагрузке, однако в группе СНнФВ тяжесть проявления симптомов ХСН была выше, и, соответственно, качество жизни у этих пациентов было хуже.

При анализе 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. Основная часть больных с СНнФВ страдала ИБС, ФП, гипертонической болезнью – 59% (n=23), 59% (n=23), 89,7% (n=35) соответственно.

Таблица 2 – Сопутствующая патология пациентов страдающих ХСН

| Группа | СНсФВ (n=47) | СНнФВ (n=39) | p |
|---|-----------------|-----------------|--------|
| Параметр | | | |
| 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 |
| Фибрилляция предсердий, 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 |
| Примечание: СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП – хроническая болезнь почек | | | |

Таким образом при сопоставлении коморбидностей исследуемых групп (СНсФВ и СНнФВ) по наличию ГБ, ИБС, СД 2ого типа и ФП статистически значимых различий выявлено не было – p=0,172, p=0,187, p=0,307, p=0,192

соответственно. Однако стоит указать, что у пациентов с СНнФВ в анамнезе чаще встречались ИМ – 23 против 10 у пациентов с СНсФВ, при $p < 0,001$ (Таблица 2).

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% ($n=35$).

Таблица 3 – Лекарственная терапия пациентов страдающих ХСН

| 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 |
| Антиагреганты, n(%) | 11 (52,4) | 10 (25,0) | 0,810 |
| Антикоагулянты, n(%) | 34 (59,6) | 23 (57,5) | 0,192 |
| Примечание: СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, БММК – блокаторы медленных кальциевых каналов. | | | |

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Лабораторные показатели в исследуемых группах

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, данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Лабораторные показатели в исследуемых группах

| Группа | 1 | 2 | 3 | p |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------|--|
| Показатель | СНсФВ (n=47) | СНнФВ (n=39) | Здоровые добровольцы (n=40) | |
| Гемоглобин, г/л | 141 [127–155] | 133 [109–157] | 137 [123–151] | 0,159 |
| Тошачковая глюкоза, ммоль/л | 6,3 [5,2–7,4] | 6,2 [4,9–7,1] | 5,1 [4,8–5,9] | 0,002 $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,016$ |
| Креатинин, ммоль/л | 102 [79–125] | 115 [79–135] | 89 [75–113] | $<0,001$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,001$ |
| ОХС, ммоль/л | 4,7 [3,9–5,9] | 4,4 [3,0–5,5] | 5,6 [5,2–6,2] | $<0,001$ $p_{1-3}=0,010$ $p_{2-3}<0,001$ |
| ЛПНП, ммоль/л | 2,7 [1,8–3,7] | 2,6 [1,7–3,7] | 3,9 [3,3–4,4] | 0,004 $p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}=0,008$ |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,3 [1,0–1,5] | 0,9 [0,7–1,2] | 1,3 [1,1–1,6] | 0,002 $p_{1-2}=0,007$ $p_{2-3}=0,005$ |

Продолжение таблицы 2

| | | | | |
|--|-------------------|----------------------|-------------------|---|
| Мочевая кислота, ммоль/л | 387 [288– 486] | 457 [315–599] | 317 [252– 382] | <0,001 p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ =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 |
| 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. СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид. | | | | |

Группы СНсФВ и СНнФВ были сопоставимы по основным биохимическим показателям: ОХС, ЛПНП, ЛПВП; уровню мочевой кислоты, концентрации креатинина и гемоглобин, однако статистически отличались от группы контроля. У пациентов с СНнФВ отмечена более высокая концентрация NT-proBNP, которая отражает тяжесть течения ХСН.

3.2. Показатели ЭХО-КГ в исследуемых группах

При анализе структурно-функционального состояния миокарда по данным ЭХО-КГ выявлено, что в группе СНнФВ значительно преобладало дилатационное поражение камер сердца: КДР – 5,7±0,7 см, КДО – 142±41 мл, КСО – 98±31 мл в сравнении с группой СНсФВ – КДР – 5,0±0,5 см, КДО – 102±23 мл, КСО – 45±12 мл, при p=0,001, p=0,001, p=0,001 соответственно. В противоположность этому толщина стенок миокарда ЛЖ у пациентов с СНсФВ была больше, нежели у пациентов с СНнФВ: ЗС – 1,2 [1,1-1,3] см против 1,1 [1,0-1,2] см, МЖП 1,2 [1,0-1,3] см против 1,1 [1,0-1,2] см, при p=0,026 для обоих показателей, также ОТС ЛЖ была больше у пациентов СНсФВ и составила 0,46±0,06 против 0,39±0,08 у пациентов СНнФВ при p=0,001. Однако при вычислении индексированного показателя

ММЛЖ на площадь поверхности тела отмечено значительное преобладание в группе СНнФВ – 134 ± 32 г/м² против 110 ± 27 г/м² у пациентов с СНсФВ, при $p=0,001$. Несмотря на значимо более низкую ФВ и большие объемы ЛЖ в группе СНнФВ, нежели в группе с СНсФВ, такой показатель как иОЛП не отличался между группами и составил 41 ± 11 мл/м² у пациентов с СНсФВ и 44 ± 10 мл/м² у пациентов с СНнФВ. У пациентов в группе СНнФВ средний показатель СДЛА составил 51 [37-56] мм рт.ст., что соответствует 2 степени легочной гипертензии, тогда как в группе СНсФВ признаков легочной гипертензии не выявлено СДЛА – 29 [26-33] мм рт.ст. В группе здоровых добровольцев ФВ ЛЖ составила $61 \pm 4\%$, размеры камер сердца соответствовали референтным значениям КДР – $4,7 \pm 0,3$ см, КДО – 88 ± 19 мл, КСО – 88 ± 19 мл, иОЛП – 25 ± 3 мл/м². Также в данной группе не выявлено ни утолщения миокарда ЛЖ – ЗС $0,9$ [0,8-1,0] см, МЖП $0,9$ [0,9-1,0] см, ОТС ЛЖ $0,39 \pm 0,06$, ни признаков гипертрофии миокарда ЛЖ – иММЛЖ 77 ± 12 г/м² (Таблица 5).

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

| Группа | 1 | 2 | 3 | |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------|---|
| Показатель | СНсФВ (n=47) | СНнФВ (n=39) | Здоровые добровольцы (n=40) | p |
| КДР, см | $5,0 \pm 0,5$ | $5,7 \pm 0,7$ | $4,7 \pm 0,3$ | <0,001 $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,001$ |
| ЗС, см | 1,2 [1,1-1,3] | 1,1 [1,0-1,2] | 0,9 [0,8-1,0] | <0,001 $p_{1-2}=0,026$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ |
| МЖП, см | 1,2 [1,0-1,3] | 1,1 [1,0-1,2] | 0,9 [0,9-1,0] | <0,001 $p_{1-2}=0,026$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ |
| ММЛЖ, г | 232 ± 67 | 259 ± 68 | 148 ± 28 | <0,001 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ |

Продолжение таблицы 5

| | | | | |
|-------------------------|------------|------------|------------|---|
| 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 |
| иОПП, мл/м ² | 31±9 | 38±8 | 22±3 | <0,001 p ₁₋₂ =0,020 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 |
| СДЛА, мм рт.ст. | 29 [26-33] | 51 [37-56] | 24 [25-27] | <0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 |

Примечание: p₁₋₃ – статистическая значимость между СНсФВ и группой контроля; p₂₋₃ – статистическая значимость между СНнФВ и группой контроля; p₁₋₂ – статистическая значимость между СНсФВ и СНнФВ.

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, КДР – конечно-диастолический размер, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЛЖ – левый желудочек, ЗС – задняя стенка ЛЖ, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, иММЛЖ – индекс ММЛЖ, ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки ЛЖ, иОЛП – индекс объема левого предсердия, иОПП – индекс объема правого предсердия, КДО – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический размер, ФВ – фракция выброса, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

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 Е– 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 $p=0,238$, $p=0,803$, $p=0,098$ соответственно (Таблица 6).

Таблица 6 – 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 Е (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 |
| Е/А | 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 Em1, 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.

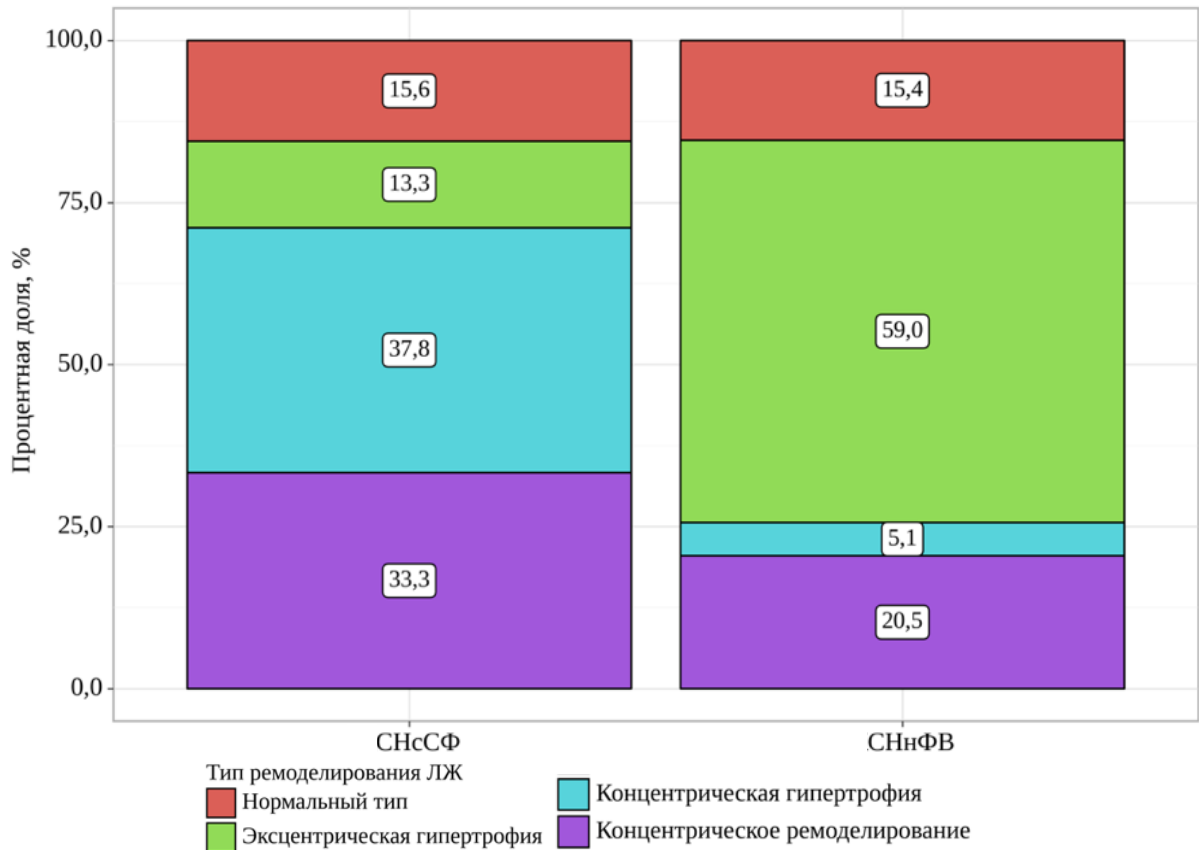
СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ТМД Ems – тканевая доплерометрия септальной створки митрального клапана, ТМД Em1 – тканевая доплерометрия свободной створки митрального клапана.

Для показателей диастолической функции ЛЖ указано количество пациентов, которым она определена на момент включения в исследование.

При дальнейшем анализе отмечено, что скорость движения створок митрального клапана по данным тканевой доплерометрии в группе СНсФВ для Ems составила – 5 [5-6] см/с, для Eml – 8 [7-8] см/с, что не отличалось от скоростей в группе СНнФВ – Ems 4 [4-4] см/с, Eml 5 [5-7] см/с, при $p=0,071$ и $p=0,112$ соответственно. Данный показатель в группе контроля соответствовал референтным значениям возрастной группе добровольцев – Ems 8 [7-9] см/с, Eml 10 [9-11] см/с и значимо отличался от групп ХСН (Таблица 6).

Таким образом, в группе СНсФВ показатели, отражающие диастолическую функцию ЛЖ (иОЛП, E/A, ТМД Ems, ТМД Eml), не отличаются от таковых в группе СНнФВ, несмотря на значимо большие объемы камер ЛЖ, и сниженную ФВ ЛЖ. Стоит отметить, что ОТС ЛЖ была значимо выше у пациентов СНсФВ ($0,46\pm 0,06$), чем у больных СНнФВ ($0,39\pm 0,08$) при $p=0,001$, хотя иММЛЖ был больше в группе СНнФВ, 134 ± 32 г/м² против 110 ± 27 г/м² у пациентов с СНсФВ, при $p=0,001$, что может говорить именно о развитии именно фиброза миокарда ЛЖ в группе СНсФВ.

На Рисунке 2 представлена диаграмма распределения типов ремоделирования миокарда ЛЖ в группах СНсФВ и СНнФВ, по данным которой мы наблюдаем преобладание концентрического ремоделирования и концентрической гипертрофии у пациентов с СНсФВ, вследствие чего нарушается диастолическая функция ЛЖ, повышается давления наполнения ЛЖ в диастолу, что приводит к перегрузке ЛП давлением и впоследствии к его дилатации. У больных с СНнФВ напротив преобладает эксцентрическая гипертрофия с дилатацией камер сердца и перегрузкой объемом ЛП, приводя к его дисфункции и дилатации. Полученные данные соответствуют ранее проведенным исследованиям.



СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ЛЖ – левый желудочек.

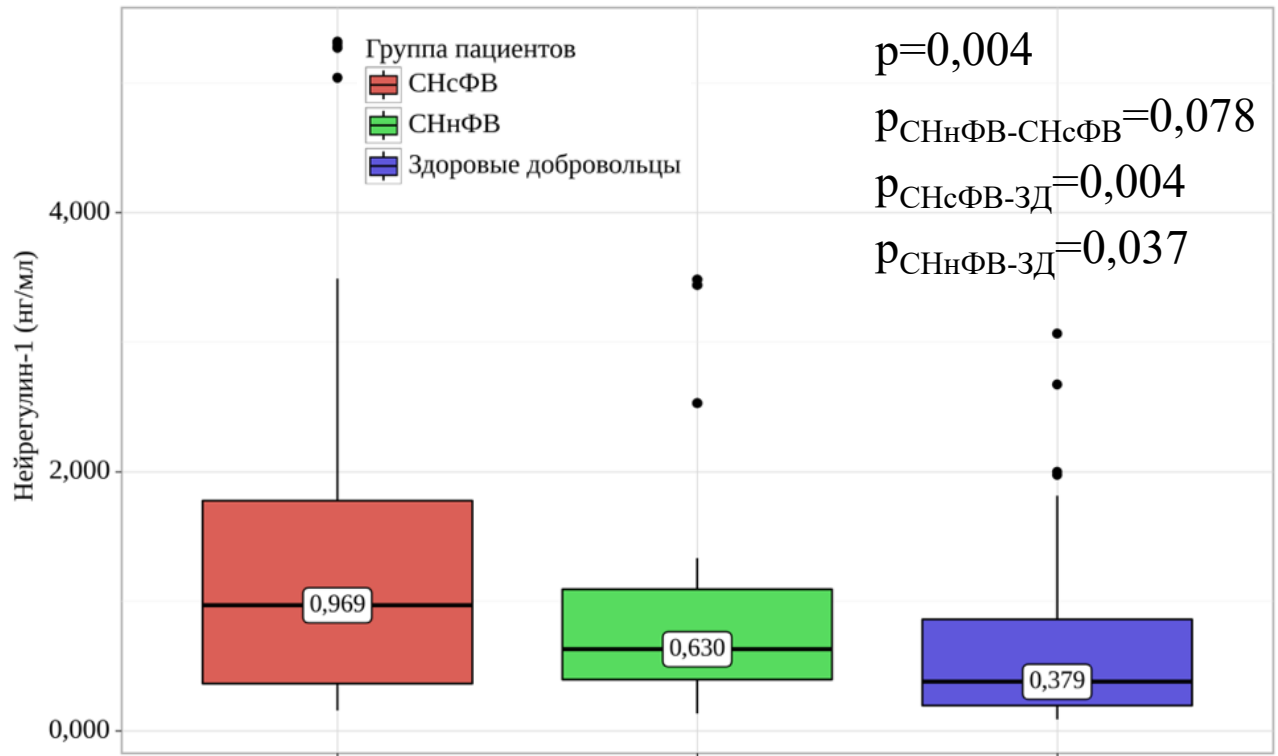
Рисунок 2 – Типы ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН

3.3. Уровни биомаркеров в исследуемых группах

3.3.1. Концентрация нейрегулина-1 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.

Это может быть обусловлено постепенной деактивацией системы нейрегулин-1/ErbB у пациентов с СНнФВ тяжелого течения для восстановления адренергической стимуляции миокарда ЛЖ с целью поддержания сердечного выброса. (Рисунок 3, Таблица 7).



СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса.

Рисунок 3 – Концентрация Нейрегулина-1 в исследуемых группах

3.3.2. Концентрация маркеров системного воспаления и фиброза в исследуемых группах

У пациентов с ХСН уровни исследуемых биомаркеров системного воспаления (вчСРБ, 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 7). Концентрации вчСРБ между группами СНсФВ и СНнФВ значимо не отличались ($p>0,05$), что свидетельствует о наличии системных воспалительных реакций как у пациентов с СНсФВ, так и с СНнФВ.

Таблица 7 – Концентрация маркеров системного воспаления и фиброза

| Показатель \ Группа | 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.
СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ТФР- β – трансформирующий фактор роста β , ST-2 – стимулирующий фактор роста, ИЛ-6 – интерлейкин 6, вчСРБ – высокочувствительный С реактивный белок.

Между группами пациентов с ХСН значимые различия отмечены для ИЛ-6, уровень которого был выше у пациентов с СНнФВ. Данный факт, вероятно, обусловлен более тяжелым течением ХСН в стадии декомпенсации в данной подгруппе больных, учитывая данные теста 6-минутной ходьбы и уровень NTproBNP, и отражает интенсивность воспалительных процессов в миокарде на данный момент в ответ на повреждение миокарда,

тогда как у пациентов с СНсФВ миокардиальное воспаление носит постоянный характер и не отражает тяжесть течения ХСН.

Концентрация биомаркера фиброза – 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 $p = 0,039$. Данный факт может говорить об активных процессах фиброобразования в миокарде обеих групп пациентов, однако, как известно, при СНнФВ данный процесс носит в большей степени репаративный характер в ответ на повреждение миокарда и происходит за счет синтеза коллагена I типа и происходит в рамках ремоделирования ЛЖ с последующей дилатацией камер, а у пациентов с СНсФВ фиброз миокарда происходит за счет синтеза коллагена III типа, что приводит к формированию концентрического ремоделирования и концентрической гипертрофии.

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

3.4. Оценка наличия взаимосвязи уровня нейрегулина-1 с клиническими проявлениями ХСН, маркерами системного воспаления, фиброза и параметрами ЭХО-КТ

3.4.1 Нейрегулин-1 и клинические проявления ХСН

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 в обеих исследуемых группах не выявилось статически значимых связей между уровнем нейрегулина-1 и 6МТХ: СНсФВ – $r_s=0,166$ при $p<0,275$, СНнФВ – $r_s=0,012$ при $p<0,944$ (Таблица 8).

Таблица 8 – Результаты корреляционного анализа нейрегулина-1 и клинических проявлений ХСН

| Показатель | Группы пациентов | | | |
|--|------------------|-------|--------|-------|
| | СНсФВ | | СНнФВ | |
| | r_s | p | r_s | p |
| Дистанция по данным теста 6-минутной ходьбы | 0,166 | 0,275 | 0,012 | 0,944 |
| Индекс качества жизни шкале EQ-5D-3L | 0,340 | 0,032 | -0,046 | 0,783 |
| Примечание: r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса. | | | | |

Полученные данные могут указывать на протективные свойства системы нейрегулин-1/ErbB, которые она оказывает на миокард ЛЖ, что улучшает качество жизни пациентов с СНсФВ. Данная зависимость не наблюдается в группе СНнФВ, так как при значительном снижении сердечного выброса система нейрегулин-1/ErbB деактивируется и качество жизни пациентов снижается.

3.4.2 Нейрегулин-1 и маркеры системного воспаления и фиброза в исследуемых группах

В ходе оценки связи концентрации нейрегулина-1 с биомаркерами системного воспаления у больных исследуемых групп отмечено, что у пациентов с СНсФВ имеет место положительная 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 9 – 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 – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ТФР- β – трансформирующий фактор роста β , ИЛ-6 – интерлейкин 6, вЧСРБ – высокочувствительный С реактивный белок.

В группе СНнФВ статистически значимых взаимосвязей между концентрацией нейрегулина-1 и маркерами системного воспаления и фиброза получено не было. Предположительно это связано с тем, что у пациентов с СНнФВ воспалительные процессы и фиброз происходят в ответ на повреждение миокарда и приводят к ремоделированию миокарда ЛЖ. Как отмечалось ранее у пациентов с СНнФВ нейрегулин-1 не участвует в ремоделировании миокарда (Таблица 9, Рисунок 4, Рисунок 5).

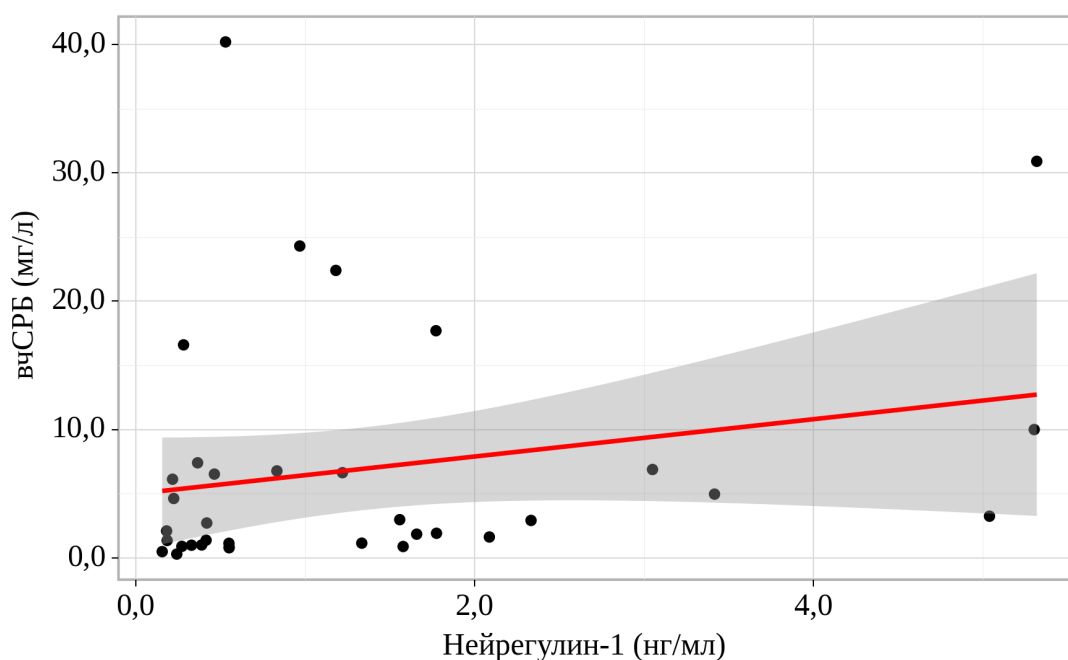


Рисунок 4 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость вЧСРБ от Нейрегулина-1

Наблюдаемая зависимость Нейрегулина-1 от вчСРБ описывается уравнением парной линейной регрессии: $X_{\text{Нейрегулин-1}} = 1,454 \times Y_{\text{вчСРБ}} + 4,991$. При увеличении вчСРБ на 1,454 мг/л следует ожидать увеличение нейрегулина-1 на 1 нг/мл. Полученная модель объясняет 5,1% наблюдаемой дисперсии нейрегулина-1.

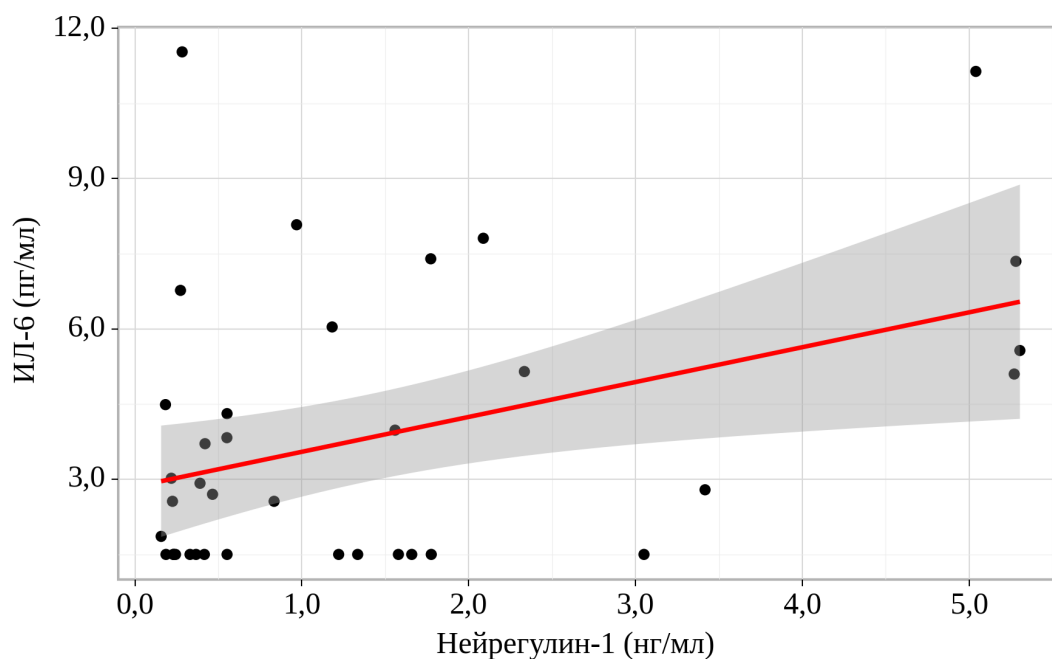


Рисунок 5 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ИЛ-6 от Нейрегулина-1

Выявленная зависимость Нейрегулина-1 от ИЛ-6 описывается уравнением парной линейной регрессии: $X_{\text{Нейрегулин-1}} = 0,707 \times Y_{\text{ИЛ-6}} + 7,196$. При увеличении ИЛ-6 на 0,707 пг/мл следует ожидать увеличение Нейрегулина-1 на 1 нг/мл.

Данная зависимость отражает противовоспалительный эффект нейрегулина-1, который он оказывает через ErbB4 рецепторы в миокарде именно у пациентов с СНсФВ, поскольку при данной патологии отмечается выраженная инфильтрация миокарда активированными тканевыми макрофагами. Активация системы нейрегулина-1/ErbB4 приводит к апоптозу макрофагов и последующему снижению выработки провоспалительных цитокинов (ИЛ-6).

Также выявлена положительная корреляция средней силы между уровнем нейрегулина-1 и ТФР- β ($r_s = 0,603$, $p < 0,001$) (Таблица 9, Рисунок 6). Наблюдаемая

зависимость ТФР-β от нейрегулина-1 описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{ТФР-}\beta} = 1965,469 \times X_{\text{Нейрегулин-1}} + 6073,055$. Если ТФР-β увеличивается на 1965,469 пг/мл, то следует ожидать увеличение нейрегулина-1 на 1 нг/мл. Полученная модель объясняет 25,0% наблюдаемой дисперсии ТФР-β.

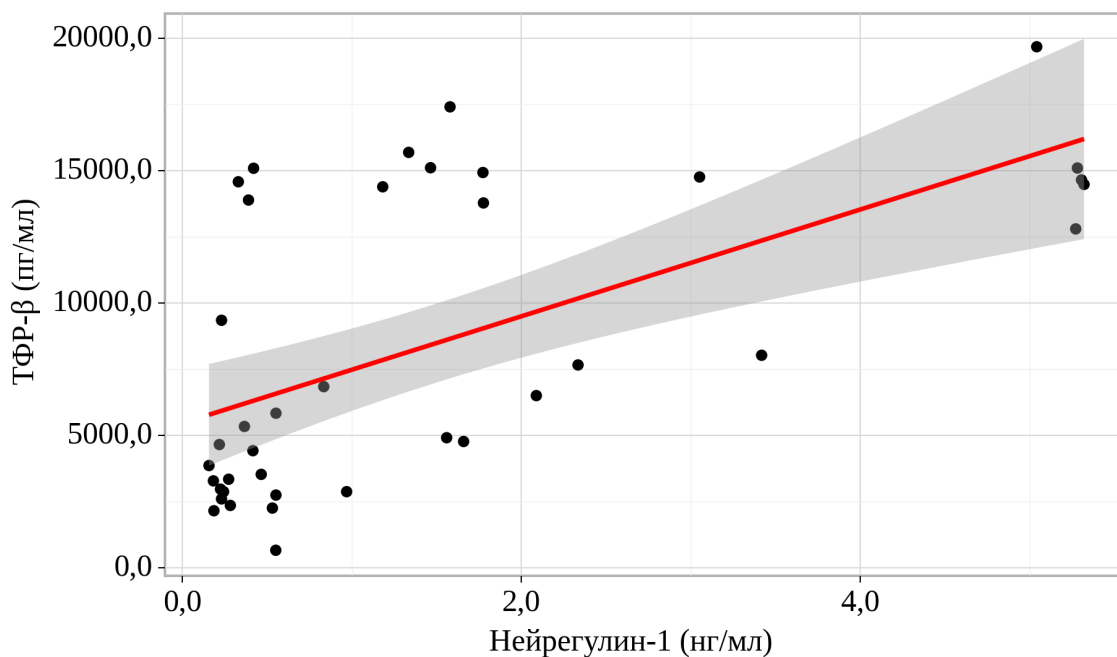


Рисунок 6 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ТФР-β от Нейрегулина-1

Процессы фиброобразования у пациентов с СНсФВ играют ключевую роль в формировании диастолической дисфункции ЛЖ. Как было показано ранее уровень ТФР-β значительно выше у пациентов с СНсФВ при сравнении с группой контроля (7251 [3390-14632] пг/мл и 4321 [2898-5508] пг/мл), что говорит о активности фиброобразования в группе СНсФВ. Высокая концентрация нейрегулина-1 возникает по принципу обратной связи, и приводит к снижению экспрессии рецепторов ТФР-β1 на поверхности миофибробластов.

Таким образом, система нейрегулина-1/ErbB демонстрирует свои протективные свойства в группе СНсФВ, оказывая противовоспалительные антифибротические эффекты.

3.4.3 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 (скорость трансмитрального потока, ТМД Ems и Eml, E/A) ЛЖ ни в одной из исследуемых групп. Данный факт, вероятно, обусловлен тем, что изменение вышеуказанных параметров является следствием уже произошедших процессов фиброобразования и репарации миокарда. 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 (скорость трансмитрального потока, ТМД Ems и Eml, E/A) ЛЖ ни в одной из исследуемых групп. Данный факт, вероятно, обусловлен тем, что изменение вышеуказанных параметров является следствием уже произошедших процессов фиброобразования и репарации миокарда (Таблица 10)

Таблица 10 – Результаты корреляционного анализа концентрации нейрегулина-1 и параметров ЭХО-КГ в исследуемых группах пациентов

| Показатель | Группы пациентов | | | |
|------------|------------------|-------|--------|-------|
| | СНсФВ | | СНнФВ | |
| | r_s | p | r_s | p |
| КДР | -0,140 | 0,349 | 0,005 | 0,975 |
| ЗС | 0,213 | 0,150 | 0,139 | 0,410 |
| МЖП | 0,244 | 0,098 | 0,359 | 0,029 |
| ММЛЖ | 0,130 | 0,385 | 0,274 | 0,101 |
| иММЛЖ | 0,096 | 0,519 | 0,125 | 0,462 |
| ОТС ЛЖ | 0,354 | 0,015 | 0,073 | 0,667 |
| иОЛП | 0,239 | 0,114 | -0,123 | 0,627 |
| иОПП | 0,312 | 0,240 | 0,312 | 0,240 |
| КДО ЛЖ | -0,098 | 0,524 | 0,075 | 0,695 |
| КСР ЛЖ | -0,142 | 0,352 | -0,035 | 0,855 |
| ФВ ЛЖ | 0,078 | 0,602 | 0,197 | 0,242 |

Продолжение таблицы 10

| | | | | |
|-------------------------------------|--------|-------|--------|-------|
| Пик Е (трансмитральный поток) | 0,103 | 0,737 | 0,711 | 0,178 |
| Пик А (трансмитральный поток) | 0,645 | 0,240 | -0,354 | 0,770 |
| Е/А | 0,069 | 0,750 | -0,078 | 0,774 |
| ТМД Ems | -0,027 | 0,918 | -0,169 | 0,749 |
| ТМД Eml | -0,226 | 0,353 | -0,671 | 0,215 |
| СДЛА | 0,233 | 0,160 | -0,142 | 0,463 |

Примечание: r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, КДР – конечно-диастолический размер, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЛЖ – левый желудочек, ЗС – задняя стенка ЛЖ, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, иММЛЖ – индекс ММЛЖ, ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки ЛЖ, иОЛП – индекс объема левого предсердия, иОПП – индекс объема правого предсердия, КДО – конечно-диастолический размер КСО – конечно-систолический размер, ФВ – фракция выброса, ТМД Ems – тканевая доплерометрия септальной створки митрального клапана, ТМД Eml – тканевая доплерометрия свободной створки митрального клапана, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

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 (скорость трансмитрального потока, ТМД Ems и Eml, Е/А) ЛЖ ни в одной из исследуемых групп. Данный факт, вероятно, обусловлен тем, что изменение вышеуказанных параметров является следствием уже произошедших процессов фиброобразования и репарации миокарда.

В группе СНсФВ выявлена положительная корреляция средней силы между концентрацией нейрегулина-1 и ОТС ЛЖ – $r_s=0,354$, $p=0,015$ (Таблица 6, Рисунок 7). Наблюдаемая зависимость ОТС ЛЖ от нейрегулина-1 описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{ОТС ЛЖ}} = 0,007 \times X_{\text{Нейрегулин-1}} + 0,454$. При увеличении Нейрегулина-1 на 1 нг/мл следует ожидать увеличение ОТС ЛЖ на 0,007.

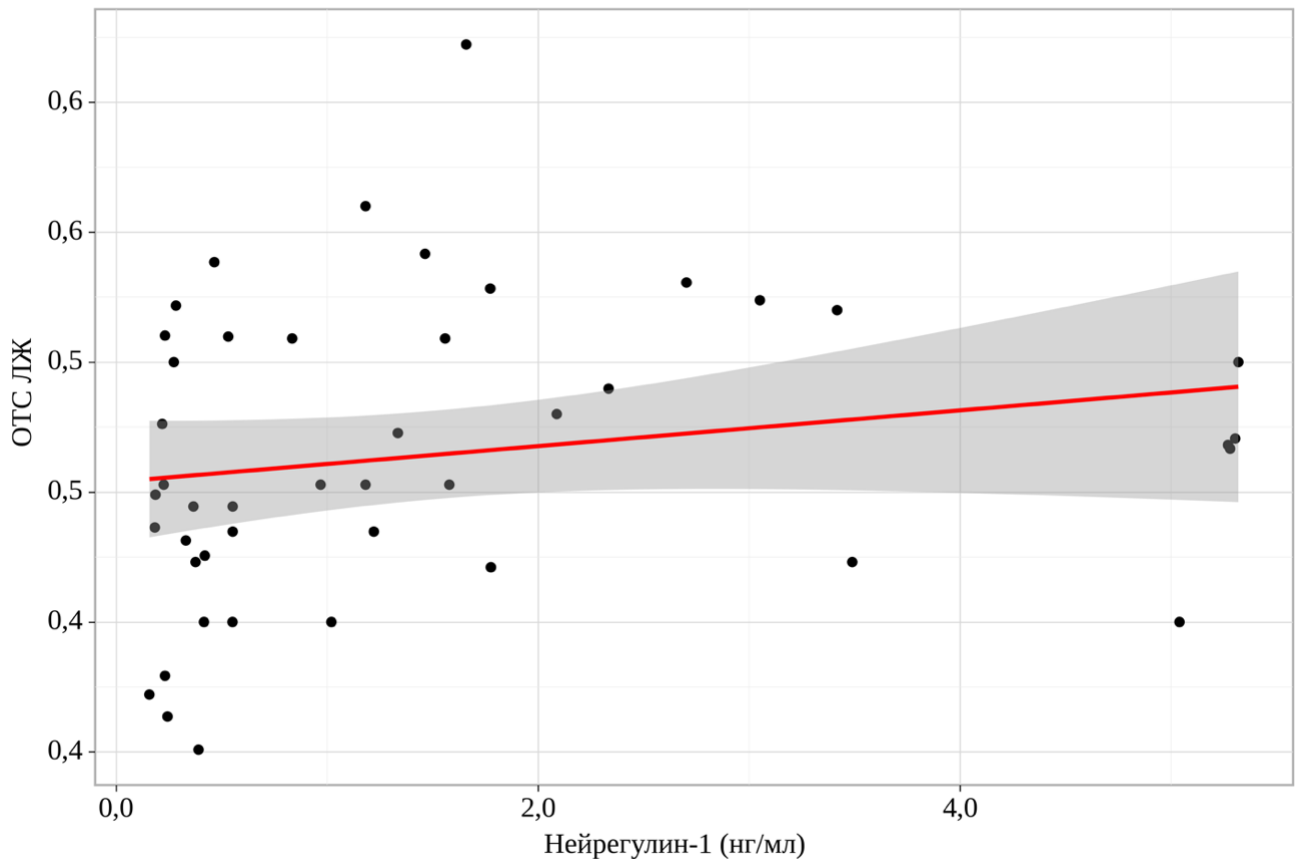


Рисунок 7 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ОТС ЛЖ от нейрегулина-1

Таким образом, между концентрацией нейрегулина-1 и ТФР- β ($r_s=0,603$, $p<0,001$), уровнем нейрегулина-1 и ОТС ЛЖ именно в группе СНсФВ выявляется положительная корреляция, что демонстрирует участие системы нейрегулин-1/ErbB в фиброобразовании в качестве антифибротической системы по принципу механизма обратной связи.

3.5. 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), Полученная зависимость вероятно обусловлена более тяжёлым течением ХСН в группе СНнФВ, которое не может быть сопоставлено с течением ХСН у пациентов в группе СНсФВ. Вопреки этому, частота повторных госпитализаций была сопоставима в группах ХСН, Log-rank=0,135. (Рисунок 8 и Рисунок 9).

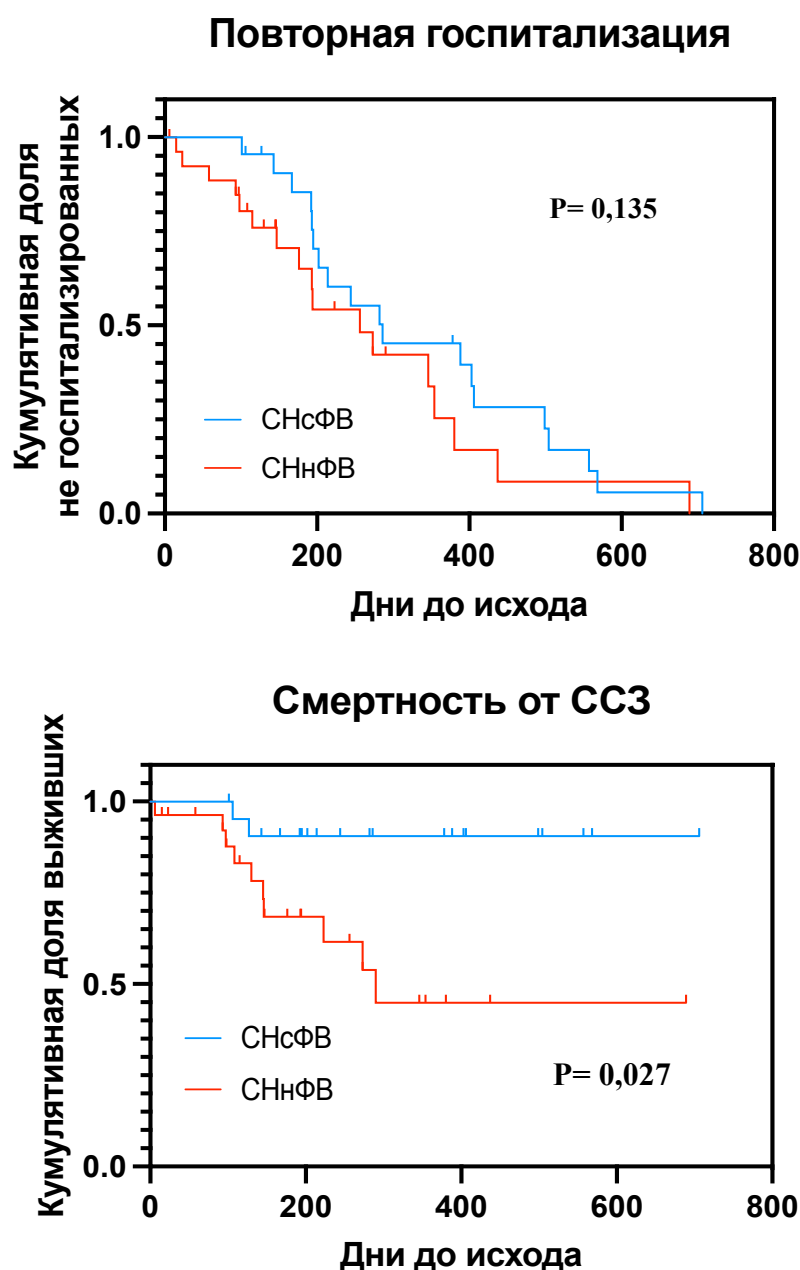


Рисунок 8 – Кривая Каплан-Мейера риска повторной госпитализации и риска смертности от ССЗ в зависимости группы

Полученные результаты соотносятся с ранее проведенными популяционными исследованиями: риск повторной госпитализации с декомпенсацией ХСН в группах СНсФВ и СНнФВ сопоставим. Высокая частота летальных исходов в группе СНнФВ, вероятно, связана с особенностями данной выборки пациентов – были отобраны пациенты с тяжелым течением ХСН, высокими значениями NTproBNP.

В группе СНнФВ при построении прогностических моделей с помощью регрессионного анализа Кокса, кривых Каплана-Майера прогностической значимости изучаемых маркеров (нейрегулина-1, вчСРБ, ИЛ-6) для риска повторных госпитализаций и смерти от ССЗ выявлено не было (Таблица 11).

Таблица 11 – 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 | 0,2949 |
| ИЛ-6 | 1,08 | 1,01-1,16 | 0,020 | 0,99 | 0,98-1,00 | 0,688 | 0,99 | 0,98-1,00 | 0,6880 |
| ТФР-β | 1,00 | 0,99-1,00 | 0,400 | 1,00 | 0,99-1,00 | 0,633 | 1,00 | 0,99-1,00 | 0,6333 |

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

NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа, ТФР-β – трансформирующий фактора роста β, ИЛ-6 – интерлейкин 6, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

Для анализа Каплана-Майера в качестве референсных значений для нейрегулина-1, ИЛ-6, ТФР- β использовалась медиана концентрации данных биомаркеров, полученная в исследуемой когорте пациентов с ХСН. Для вчСРБ референсным значением служили 2 мг/л.

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 9).

Высокие концентрации нейрегулина-1 отражают тяжесть течения ХСН в группе СНсФВ и ассоциированы с худшим прогнозом. Это отражает высокую активность протективной системы нейрегулин-1/ErbB у пациентов с СНсФВ.

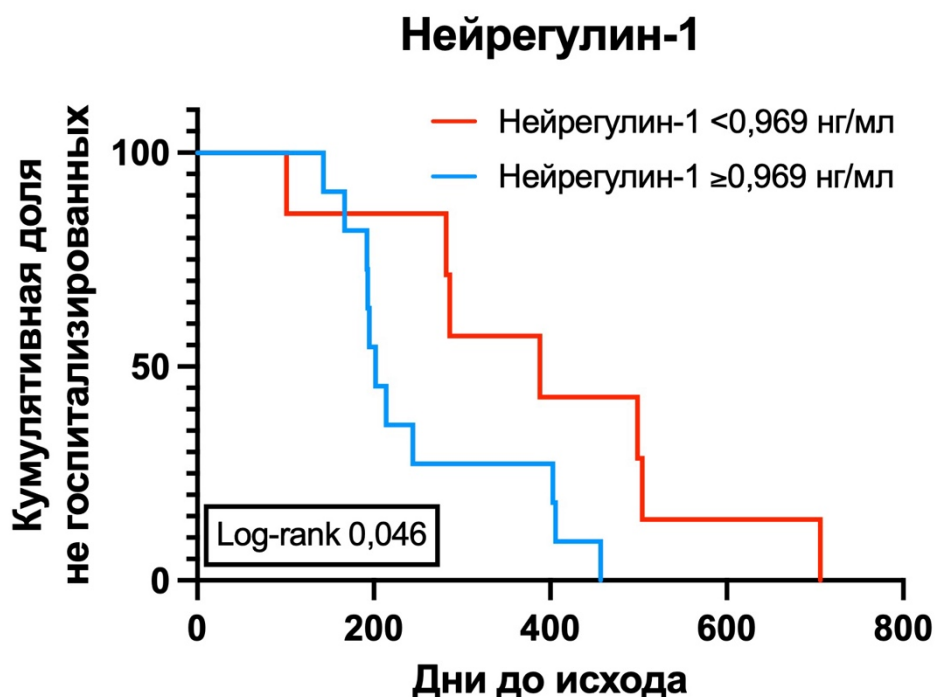


Рисунок 9 – Кривая Каплан-Мейера риска повторных госпитализаций в зависимости от Нейрегулина-1 у пациентов с СНсФВ

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 у пациентов с низкой концентрацией, при $p=0,012$).

Аналогичные данные получены для вЧСРБ – при уровне маркера более ≥ 2 мг/л (n=29) повторные госпитализации случались чаще (12 повторных госпитализаций против 7 у пациентов с низкой концентрацией, при $p=0,082$) (Рисунок 10).

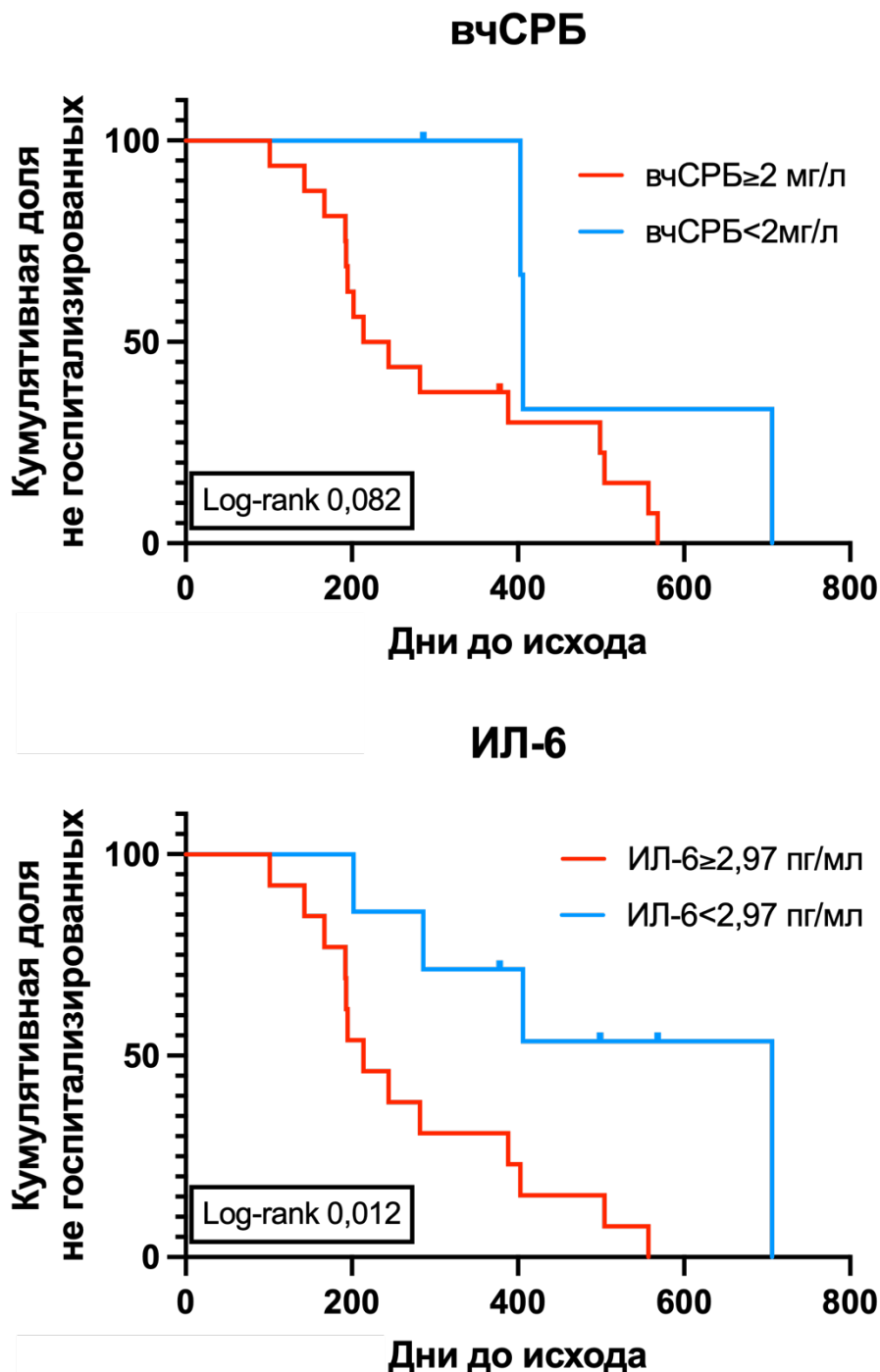


Рисунок 10 – Кривые Каплан-Мейера риска повторных госпитализаций в зависимости от уровня вЧСРБ и ИЛ-6 у пациентов с СНсФВ

Эти данные говорят о том, что высокая активность системного воспаления является неблагоприятным прогностическим фактором.

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 СНнФВ в ответ на активацию РААС, САС.

Ввиду низкого уровня сердечно-сосудистой смертности в группе пациентов СНсФВ анализ ассоциации биомаркеров с данным исходом не проводился.

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 11).

Значение ОР в группе СНсФВ для вчСРБ означает, что пациент с высоким уровнем вчСРБ имеет в 1,12 раза больший шанс повторной госпитализации в конкретный момент времени ($p=0,017$). При высоком значении ИЛ-6 риск повторной госпитализации с декомпенсацией ХСН возрастает в 1,08 раза ($p=0,020$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что персистирующее системное воспаление определяет тяжесть течения СНсФВ и является непосредственно повреждающим фактором миокарда, тогда как данное воспаление при СНнФВ отражает ответ миокарда на повреждающий фактор. При прогрессировании системных воспалительных реакций прогноз у пациентов с СНсФВ значимо ухудшается.

Нейрегулин-1 является независимым предиктором риска повторной госпитализации с декомпенсацией ХСН в группе СНсФВ, при его высоких значениях риск повторной госпитализации возрастает в 1,3 раза в конкретный момент времени ($p=0,037$). Данная зависимость, вероятно, является следствием высокой противовоспалительной, антифибротической активности нейрегулина-1 в условиях активного системного воспаления и фиброза миокарда у пациентов с СНсФВ.

Ассоциация между уровнем нейрегулина-1 β и риском повторной госпитализации оставалась значимой после включения в модель пола, возраста, уровня NTproBNP ($p=0,028$) (Таблица 12).

Таблица 12 – Характеристика факторов, включенных в модель оценки риска повторных госпитализаций в группе СНсФВ

| Параметр | ОР | 95%ДИ | p |
|--------------|----------|-----------|----------|
| Нейрегулин-1 | 1,39 | 1,04-1,89 | 0,028 |
| Пол | 0,61 | 0,16-1,91 | 0,424 |
| Возраст | 0,95 | 0,89-1,01 | 0,178 |
| NTproBNP | NTproBNP | NTproBNP | NTproBNP |

Примечание: Данные представлены в виде отношения рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ)
СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа, ИЛ-6 – интерлейкин 6, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

Полученная взаимосвязь свидетельствует, что в модели повреждения миокарда у пациентов с СНсФВ активность системы нейрегулина-1 не зависит от пола пациента, возраста, системы мозговых натрийуретических пептидов.

Таблица 13 – Влияние концентрации нейрегулина-1 на риск повторных госпитализаций в зависимости от наличия ИБС

| Параметр | СНсФВ | | | | | | СНнФВ | | | | | |
|------------------------|-----------|-------------|-------|----------------|-------------|-------|-----------|-------------|-------|---------------|-------------|-------|
| | ИБС (n=7) | | | Без ИБС (n=12) | | | ИБС (n=8) | | | Без ИБС (n=9) | | |
| | ОР | 95% ДИ | p | ОР | 95% ДИ | p | ОР | 95% ДИ | p | ОР | 95% ДИ | p |
| Нейрегулин-1 <Me | 0,99 | 0,99 - 1,00 | 0,787 | 0,99 | 0,98 - 1,00 | 0,680 | 0,99 | 0,99 - 1,00 | 0,754 | 0,99 | 0,99 - 1,00 | 0,754 |
| Нейрегулин-1 \geq Me | 1,00 | 0,96 - 1,05 | 0,705 | 0,91 | 0,79 - 1,05 | 0,242 | 0,99 | 0,97 - 1,00 | 0,686 | 0,99 | 0,97 - 1,00 | 0,686 |

Примечание: Данные представлены в виде отношения рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ)
Нейрегулин-1 \geq Me – $\geq 0,969$ нг/мл, Нейрегулин-1 <Me – $< 0,969$ нг/мл
СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ИБС – ишемическая болезнь сердца

При проведении регрессионного анализа влияния концентрации нейрегулина-1 на риск повторных госпитализаций с декомпенсацией ХСН в зависимости от наличия ишемической болезни сердца – не отмечено его влияния на исход ни в группе СНсФВ, ни в группе СНнФВ, результаты представлены в Таблице 13. В ходе анализа влияния уровня нейрегулина-1 на риск повторных госпитализаций с декомпенсацией ХСН в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа, нейрегулин-1 не являлся фактором риска ни в одной из исследуемых групп, результаты представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Влияние концентрации нейрегулина-1 на риск повторных госпитализаций в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа

| Параметр | СНсФВ | | | | | | СНнФВ | | | | | |
|--------------|-----------|-------------|-------|--------------|-------------|-------|----------|-------------|-------|---------------|-------------|-------|
| | СД (n=10) | | | Без СД (n=9) | | | СД (n=5) | | | Без СД (n=12) | | |
| | ОР | 95% ДИ | p | ОР | 95% ДИ | p | ОР | 95% ДИ | p | ОР | 95% ДИ | p |
| Нейрегулин-1 | 0,99 | 0,99 - 1,00 | 0,301 | 0,99 | 0,99 - 1,00 | 0,301 | 0,96 | 0,88 - 1,02 | 0,307 | 0,96 | 0,88 - 1,02 | 0,307 |

Примечание: Данные представлены в виде отношения рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СД – сахарный диабет

Согласно полученным данным, отмечается утрата нейрегулином-1 предикторной роли в группе СНсФВ по отношению к риску повторных госпитализаций с декомпенсацией ХСН, при разделении группы СНсФВ на подгруппы в зависимости от наличия ИБС и сахарного диабета 2-го типа. Данное явление вероятно связано с дроблением выборки на более мелкие подгруппы, что в свою очередь приводит к уменьшению количества конечных точек.

Таким образом высокая концентрация нейрегулина-1 ($\geq Me$, $\geq 0,969$ 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 системы нейрегулин-1/ErbB по механизму обратной связи по аналогии с активацией системы натрийуретических пептидов при СНнФВ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно актуальной концепции развития СНсФВ в основе ее формирования и прогрессирования лежит стойкое системное воспаление, которое развивается при таких различных заболеваниях как ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь. На фоне системного воспаления возрастает концентрация циркулирующих провоспалительных цитокинов (в т.ч. ИЛ-6, ТФР- β), что в свою очередь вызывает дисфункцию коронарных микрососудов, инфильтрацию миокарда активированными тканевыми макрофагами и фиброз экстрацеллюлярного матрикса миокарда. Также неотъемлемой частью патогенеза СНсФВ является нарушение релаксации миокарда, в основе которого лежит дисфункция титина. Воспалительный ответ присутствует и у пациентов с СНнФВ, однако здесь он носит кратковременный характер в ответ на повреждающие факторы (например, ишемия при ИБС).

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.

В рамках текущего исследования у пациентов с различными фенотипами ХСН обнаружены структурно-функциональные изменения миокарда. В группе СНсФВ показатели, отражающие диастолическую функцию ЛЖ (иОЛП, E/A, ТМД Ems, ТМД Eml), не отличаются от таковых в группе СНнФВ, несмотря на значимо большие объемы камер ЛЖ, и сниженную ФВ ЛЖ. Стоит отметить, что ОТС ЛЖ была значимо выше у пациентов СНсФВ ($0,46 \pm 0,06$), чем у больных СНнФВ ($0,39 \pm 0,08$) при $p=0,001$, хотя иММЛЖ был больше в группе СНнФВ, 134 ± 32 г/м² против 110 ± 27 г/м² у пациентов с СНсФВ при $p=0,001$, что может говорить именно о вкладе фиброза миокарда ЛЖ в развитие ХСН в группе СНсФВ.

Особый интерес представляет изучение циркулирующих в крови биомаркеров системного воспаления и фиброза у пациентов с СНсФВ и СНнФВ. ВчСРБ между группами СНсФВ и СНнФВ – $2,950$ [$1,147-7,020$] мг/л и $5,420$ [$1,770-$

17,000] мг/л соответственно и значимо не отличались ($p=0,061$), что свидетельствует о наличии системных воспалительных реакций как у пациентов с СНсФВ, так и СНнФВ. Важно подчеркнуть, что у больных СНнФВ выявлялся значительно более высокий уровень ИЛ-6, чем у пациентов с СНсФВ: 8,8 [1,7-21,4] пг/мл против 2,970 [1,500-6,587] пг/мл, при $p=<0,001$ [126]. Вероятно, что у больных СНнФВ концентрацию провоспалительных цитокинов в системном кровотоке определяет выраженность местного воспалительного ответа на повреждение миокарда (ишемией, токсическими воздействиями, гиперadreнергической стимуляцией), в то время как у пациентов СНсФВ имеет место латентное субклиническое системное воспаление, которое играет важную роль в развитии и прогрессировании заболевания.

Согласно полученным нами данным у пациентов с СНсФВ концентрация нейрегулина-1 была значимо выше в 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 ($p=0,004$), не смотря на то что, статистически значимых отличий уровня нейреуглина-1 между группами ХСН выявлено не было (СНсФВ – 0,969 [0,348-1,932] нг/мл, СНнФВ – 0,630 [0,394-1,093] нг/мл, при $p=0,078$) [126; 127]. Однако отмечена стойкая тенденция его более высокой концентрации у пациентов с СНсФВ. Вероятно, на полученные нами результаты повлиял относительно небольшой размер выборки. Причины различия уровня нейрегулина-1 при СНсФВ и СНнФВ до конца не ясны и продолжают изучаться. В ранее проведенных исследованиях на моделях животных было показано, что система нейрегулин-1/ErbB участвует в регуляции каждого звена патогенеза СНсФВ. На моделях животных была показана его противовоспалительная активность – введение нейрегулина приводило к снижению продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1) активированными тканевыми макрофагами, а так же к их апоптозу [31; 59; 92; 108; 128; 129]. Антифибротические эффекты также были доказаны на моделях ХСН у животных, на фоне введения нейрегулина-1 снижается экспрессия рецепторов TFR- β на поверхности МФБ, тем самым угнетается их пролиферацию и синтез МФБ коллагена в ЭЦМ [99; 128; 130]. Свое влияние на «жесткость»

миокарда и нейрегулин-1 посредством нормализации обмена внутриклеточного кальция в кардиомиоцитах и увеличением фосфорилирования титина [83; 84]. Таким образом высокие концентрации нейрегулина-1 в условиях системного воспаления оказывают благоприятные эффекты на кардиомиоциты. При СНнФВ на начальных этапах высокие концентрации нейрегулина-1 приводят к снижению экспрессии БАБ рецепторов на поверхности кардиомиоцитов с целью защиты от избыточной САС стимуляции, однако в условиях неуклонного снижения насосной функции ЛЖ, САС стимуляция необходима для поддержания сердечного выброса концентрация нейрегулина-1 снижается для восстановления плотности БАБ рецепторов [116].

В данной работе впервые продемонстрировано, что у пациентов СНсФВ существует положительная корреляция умеренной силы между уровнем нейрегулина-1 и маркерами системного воспаления: вчСРБ – $r_s=0,378$ при $p=0,023$, ИЛ-6 – $r_s=0,378$ при $p=0,014$; а также выявлена положительная связь средней силы между нейрегулином-1 и ТФР- β $r_s=0,603$ при $p<0,001$, данной взаимосвязи у пациентов с СНнФВ не выявлено [126; 131]. Стоит отметить, что данная зависимость отражает противовоспалительные и антифибротические эффекты у пациентов с СНсФВ в рамках обратной положительной связи.

Одной из задач данного исследования была оценка взаимосвязи нейрегулина-1 и клинических проявлений ХСН, поскольку клинические проявления, а именно одышка при физической нагрузке, определяют качество жизни пациентов.

Согласно полученным нами данным, пациенты с СНнФВ имели более тяжелое течение ХСН и, как следствие, низкое качество жизни. Впервые было продемонстрировано, что у пациентов с СНнФВ уровень нейрегулина-1 не ассоциирован ни с результатами теста 6-минутной ходьбы, ни с индексом качества жизни. Напротив в группе СНсФВ выявлена статистически значимая связь между нейрегулином-1 и индексом качества жизни – $r_s=0,320$, $p<0,001$. Полученная зависимость говорит, что система нейрегулин-1/ErbB, оказывая свои протективные свойства на миокард ЛЖ, улучшает качество жизни пациентов с СНсФВ.

При анализе исходов пациентов в подгруппах ХСН отмечено, что частота повторных госпитализаций с декомпенсацией ХСН сопоставима в подгруппах СНсФВ и СНнФВ – log-rank тест $p=0,135$. Однако уровень смертности существенно преобладал в группе СНнФВ, нежели в группе СНсФВ: 10 смертей против 2, соответственно (log-rank тест $p=0,027$). Полученная зависимость вероятно обусловлена более тяжелым течением ХСН в группе СНнФВ.

В ходе оценки взаимосвязи исследуемых биомаркеров с риском развития неблагоприятных исходов в данной работе впервые было показано, что в группе больных СНсФВ более высокие концентрации нейрегулина-1 ассоциировались с высоким риском развития повторных госпитализаций вследствие декомпенсации ХСН – ОР 1,30 95%ДИ [1,01-1,66], $p=0,037$. Таким образом высокая концентрация нейрегулина-1 ($\geq Me$, $\geq 0,969$ нг/мл) является неблагоприятным предиктором повторной госпитализации с декомпенсацией ХСН в группе СНсФВ, риск повторной госпитализации возрастает в 1,3 раза (95% ДИ 1,01-1,66), $p=0,037$. У пациентов с СНнФВ прогностической роли нейрегулина-1 не выявлено.

При проведении дальнейшего анализа и разделении группы СНсФВ на подгруппы в зависимости от наличия ИБС, сахарного диабета 2-го типа нейрегулин-1 утрачивал прогностическую роль в отношении риска повторной госпитализации с декомпенсацией ХСН.

Также у пациентов с СНсФВ выявлена прогностическая значимость высоких концентраций воспалительных маркеров: вчСРБ – ОР 1,12 95% ДИ [1,02-1,25] при $p=0,017$ и ИЛ-6 – ОР 1,08 95% ДИ [1,01-1,16] при $p=0,020$. При построении модели пропорциональных рисков Кокса связи маркеров системного воспаления с исходами в группе СНнФВ получено не было.

Данные прогностические модели отражают активность воспалительных и фибротических процессов в миокарде у пациентов с СНсФВ, что в свою очередь отражает тяжесть течения и прогрессирования ХСН в данной подгруппе, а влияние высокой концентрации нейрегулина-1 на повторные госпитализации говорит об активности противовоспалительной, антифибротической системы нейрегулин-

1/ErbB в миокарде по механизму обратной положительной связи аналогично тому, как высокая концентрация NTproBNP отражает тяжесть течения СНнФВ.

Наши данные несколько расходятся с исследованием Hage и соавт.[33], где у пациентов с СНсФВ как конечная точка была выбрана комбинированная конечная точка (повторные госпитализации с декомпенсацией ХСН + смерть от всех причин), влияние уровня нейрегулина-1 на данный исход выявлено не было – ОР 0,75 95%ДИ [0,55-1,04], $p=0,083$. Напротив, отмечено влияние нейрегулина-1 на комбинированную конечную точку (смерть от всех причин, имплантация искусственного левого желудочка, трансплантация сердца) у пациентов с СНнФВ – ОР 1,45 95%ДИ [1,04-2,03], $p=0,029$; схожие данные были получены в исследовании Ку и соавт., уровень нейрегулина-1 оказывал влияние на исход (смерть от всех причин, трансплантация сердца) – ОР 1,75 95%ДИ [1,17-2,63], $p=0,007$ [123]. Также в ранее проведенных исследованиях наличие у пациентов ИБС в совокупности с высокими концентрациями нейрегулина-1 повышало риск наступления конечных точек (повторные госпитализации с декомпенсацией ХСН, смерть от всех причин, трансплантация сердца) [33; 123]. В нашем исследовании данная концепция подтверждения не нашла, что вероятно связано с небольшим объемом выборки.

Связи нейрегулина-1 с риском повторных госпитализаций с декомпенсацией ХСН ни в одном из проведённых ранее исследований не выявлено. Неоднородность полученных данных требует проведения дальнейших исследований на крупных выборках пациентов с ХСН.

Стоит обратить внимание, что при введении в прогностическую модель независимых факторов, влияющих на исход у пациентов с СНсФВ (пол, возраст, уровень NTproBNP) значимость нейрегулина-1 возрастала. Данный факт, вероятно, может говорить о синергическом положительном влиянии нейрегулина-1 и NTproBNP на миокард у пациентов с СНсФВ. В связи с этим данный биомаркер может найти применение в диагностике и помочь улучшить стратификацию риска пациентов с сердечной недостаточностью. В настоящее время натрийуретические пептиды, такие как NTproBNP, являются доминирующими биомаркерами для этой

цели. Однако сердечная недостаточность представляет собой сложный клинический синдром с нарушениями во многих биологических путях. Мультимаркерная стратегия может быть более полезной для установления диагноза, прогноза и мониторинга ответа на терапию. Используя эту парадигму, можно говорить, что их совместная оценка улучшит стратификацию риска у пациентов с СНсФВ.

Однако несмотря на новизну полученных данных, необходимо подчеркнуть, что исследование имеет ограничения, в числе которых относительно небольшая выборка, что ограничивает построение многофакторной прогностической модели для оценки прогностической значимости ряда биомаркеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов с СНсФВ является проблемой современного здравоохранения. Согласно актуальным данным на долю пациентов с СНсФВ приходится приблизительно половина всех госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Принимая во внимание тот факт, что большая частота госпитализаций в данной группе пациентов является предиктором неблагоприятного исхода, проведение исследований, направленных на изучение механизмов развития СНсФВ с целью её ранней верификации, а также поиска потенциальных терапевтических мишеней становится необходимостью.

Целью данного исследования являлась оценка активности системы нейрегулина-1, ее клинической и прогностической значимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса

Ранее проведенные исследования крайне немногочисленны и касались в основном пациентов с СНнФВ, где была продемонстрирована прогностическая роль нейрегулина-1. Лишь одно исследование оценивало влияние нейрегулина-1 на прогноз у пациентов с СНсФВ, что в свою очередь требовало дальнейшего исследования системы нейрегулина-1 в данной когорте пациентов. Связь нейрегулина-1 с тестом 6-минутной ходьбы, качеством жизни пациентов вовсе не была оценена ранее ни у пациентов СНнФВ, ни у пациентов СНсФВ. В исследовании впервые выявлена связь нейрегулина-1 с качеством жизни пациентов страдающих СНсФВ, однако связи с ФК ХСН, тестом 6-минутной ходьбы выявлено не было.

В настоящем исследовании продемонстрирована статистически значимая связь нейрегулина-1 с маркерами системного воспаления – вчСРБ, ИЛ-6, фиброза миокарда – ТФР-β, которые участвуют в формировании и прогрессирования СНсФВ, ранее подобные исследования не проводилось.

Нами впервые выявлено, что у пациентов СНсФВ, но не СНнФВ, имеющих повышенные уровни нейрегулина-1, частота повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН статистически выше, чем у тех, у кого значения биомаркера оставались низкими. Многофакторный регрессионный анализ показал, что

ассоциация нейрегулина-1 с исходами оставалась значимой при включении в модель факторов – пол, возраст, NTproBNP. Также получены данные, что высокий уровень маркеров воспаления (вчСРБ, ИЛ-6) является независимым фактором риска именно у пациентов с СНсФВ, но не с СНнФВ. Статистически значимого влияния нейрегулина-1, маркеров системного воспаления и фиброза на смертность от ССЗ, риск повторных госпитализаций с декомпенсацией ХСН в группе СНнФВ в течение периода наблюдения выявлено не было.

На основании полученных данных можно предположить, что высокие концентрации нейрегулина-1 у пациентов с СНсФВ отражают механизм обратной положительной связи. А именно интенсивное системное воспаление приводит к развитию дисфункции коронарных микрососудов, в ответ на это активируется синтез нейрегулина-1 эндотелиоцитами. Нейрегулин-1 оказывает антифибротический эффект, блокируя рецепторы ТФР- β на поверхности активированных тканевых макрофагов. Нормализует «жесткость» миокарда за счет увеличения захвата внутриклеточного кальция саркоплазматическим ретикулумом, что приводит к нормализации работы таитина. Также оказывает противовоспалительные эффекты, снижая синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-6) у пациентов с СНсФВ. Все эти механизмы направлены на нормализацию диастолической функции ЛЖ и, как следствие, уменьшению клинических проявлений ХСН и улучшению качества жизни пациентов (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Упрощенная модель формирования СНсФВ и роль нейрегулина-1

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об участии системы нейрегулина-1 в формировании СНсФВ и говорят о его противовоспалительной и антифибротической активности, что соответствует ранее полученным данным на моделях ХСН у лабораторных животных. Также впервые были получены данные о его прогностической значимости у пациентов с СНсФВ. Дальнейшее изучение данной системы может способствовать появлению инструментов ранней диагностики СНсФВ, а также выявлению дополнительных терапевтических мишеней для лечения СНсФВ.

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/ErbВ 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/ErbВ, 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 связи 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,

Е/А) 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АЛТ – Аланинаминотрансфераза
- АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- БММК – блокаторы медленных кальциевых каналов
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ГГТ – гаммаглутамилтранспептидаза
- ДД – диастолическая дисфункция
- ДИ – доверительный интервал
- ЗС – задняя стенка левого желудочка
- иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – Ишемическая болезнь сердца
- ИКМ – институт клинической медицины
- ИЛ – интерлейкин
- иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- иОЛП – индекс объема левого предсердия
- иОПП – индекс объема правого предсердия
- КДР – конечно-диастолический размер
- КДО – конечно-диастолический размер
- КМЦ – кардиомиоцит
- КСО – конечно-систолический размер
- КСР – конечно-систолический размер
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МГМУ – Московский Государственный Медицинский Университет
МЖП – межжелудочковая перегородка
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
МРТ – магнитно-резонансная томография
МФБ – миофибробласты
НУП – натрийуретический пептид
ОР – относительный риск
ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка
ОХС – общий холестерин
ОЦК – объем циркулирующей крови
ППТ – площадь поверхности тела
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
РФФИ – Российский Фонд Фундаментальных Исследований
САС – симпато-адреналовая система
СД – сахарный диабет
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СССУ – синдром слабости синусового узла
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СРБ – С-реактивный белок
СНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
ТФР – трансформирующий фактор роста
ТМД Em1 – тканевая доплерометрия свободной створки митрального клапана
ТМД Em5 – тканевая доплерометрия септальной створки митрального клапана
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФНО – фактор некроза опухоли

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭХО-КГ – эхокардиография

АСС – американский колледж кардиологии

АНА – американская ассоциация сердца

BNP – мозговой натрий-уретический пептид

CV – коэффициент вариации

ErbB – рецепторы эпидермальных факторов роста

HER – рецепторы тирозин-киназы

ICAM – молекула межклеточной адгезии

NO – оксид азота

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца

NTproBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа

r_s – коэффициента ранговой корреляции Спирмена

STROBE – Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

sVCAM – растворимая молекула адгезии сосудистых клеток

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis / N. R. Jones, A. K. Roalfe, I. Adoki [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21. – № 11. – P. 1306-1325.
2. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37. – № 27. – P. 2129-2200.
3. Heart Disease and Stroke Statistics - 2021 Update: A Report From the American Heart Association / S. S. Virani, A. Alonso, H. J. Aparicio [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143. – № 8. – P. E254-E743.
4. Echocardiographically Detected Left Ventricular Hypertrophy: Prevalence and Risk Factors The Framingham Heart Study / D. Levy, K. M. Anderson, D. D. Savage [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 1988. – Vol. 108. – P. 7-13.
5. Клинические Рекомендации Оссн – Рко – Рнмот. Сердечная Недостаточность: Хроническая (Хсн) И Острая Декомпенсированная (Одсн). Диагностика, Профилактика И Лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [et al.] // *Кардиология*. – 2018. – Т. 58. – № 6S. – С. 8-158.
6. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study / R. S. Bhatia, J. V. Tu, D. S. Lee [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 355. – № 3. – P. 260-269.
7. Krittanawong, C. Current Management and Future Directions of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: a Contemporary Review / C. Krittanawong, M. L. Kucin // *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. – 2018. – Vol. 20. – № 4.
8. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction / B. Pitt, M. A. Pfeffer, S. F. Assmann [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 370. – № 15. – P. 1383-1392.
9. Forman, D. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction / D. Forman, J. M. Gaziano // *Current Cardiovascular Risk Reports*. – 2009. – Vol. 3. –

№ 5. – P. 311-312.

10. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study / J. G. F. Cleland, M. Tendera, J. Adamus [et al.] // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27. – № 19. – P. 2338-2345.

11. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-preserved trial / S. Yusuf, M. A. Pfeffer, K. Swedberg [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – № 9386. – P. 777-781.

12. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction / S. D. Solomon, J. J. V. McMurray, I. S. Anand [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381. – № 17. – P. 1609-1620.

13. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы / А. А. Щендрыгина, К. А. Жбанов, Е. В. Привалова, [и др.] // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2021. – Т. 17. – № 3. – С. 476-483.

14. Sex Differences in Outcomes and Responses to Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of TOPCAT Trial / M. Merrill, N. K. Sweitzer, J. A. Lindenfeld, D. P. Kao // *JACC: Heart Failure*. – 2019. – Vol. 7. – № 3. – P. 228-238.

15. Bozkurt, B. Substance and Substrate: LVEF and Sex Subgroup Analyses of PARAGON-HF and PARADIGM-HF Trials / B. Bozkurt, J. Ezekowitz // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – № 5. – P. 362-366.

16. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction / S. D. Anker, J. Butler, G. Filippatos [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 385. – № 16. – P. 1451-1461.

17. Glial growth factors are alternatively spliced erbB2 ligands expressed in the nervous system / M. A. Marchionni, A. D. J. Goodearl, M. S. Chen [et al.] // *Nature*. – 1993. – Vol. 362. – № 6418. – P. 312-318.

18. ARIA, a protein that stimulates acetylcholine receptor synthesis, is a member of the neu ligand family / D. L. Falls, K. M. Rosen, G. Corfas [et al.] // *Cell*. – 1993. – Vol. 72. – № 5. – P. 801-813.

19. Neu differentiation factor: A transmembrane glycoprotein containing an EGF domain and an immunoglobulin homology unit / D. Wen, E. Peles, R. Cupples [et al.] // *Cell*. – 1992. – Vol. 69. – № 3. – P. 559-572.
20. Identification of heregulin, a specific activator of p185erbB2 / W. E. Holmes, M. X. Sliwkowski, R. W. Akita [et al.] // *Science*. – 1992. – Vol. 256. – № 5060. – P. 1205-1210.
21. Holbro, T. ErbB Receptors: Directing Key Signaling Networks Throughout Life / T. Holbro, N. E. Hynes // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 2004. – Vol. 44. – P. 195-217.
22. Falls, D. L. Neuregulins: Functions, forms, and signaling strategies / D. L. Falls // *Experimental Cell Research*. – 2003. – Vol. 284. – № 1. – P. 14-30.
23. Burden S. Neuregulins and their receptors: A versatile signaling module in organogenesis and oncogenesis / S. Burden, Y. Yarden // *Neuron*. – 1997. – Vol. 18. – № 6. – P. 847-855.
24. Neuregulins Promote Survival and Growth of Cardiac Myocytes / Y. Zhao, D. R. Sawyer, R. R. Baliga [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1998. – Vol. 273. – № 17. – P. 10261-10269.
25. Hynes, N. E. The biology of erbB-2/nue/HER-2 and its role in cancer / N. E. Hynes, D. F. Stern // *BBA - Reviews on Cancer*. – 1994. – Vol. 1198. – № 2-3. – P. 165-184.
26. Use Of Chemotherapy Plus A Monoclonal Antibody Against Her2 For Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2 / D. J. Slamon, B. Leyland-Jones, S. Shak [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 344. – № 11. – P. 783-792.
27. Feldman, A. M. Trastuzumab in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Anticancer Therapy Versus Cardiotoxicity / A. M. Feldman, H. L. Beverly, S. E. Reis // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 272-274.
28. Differential shedding of transmembrane neuregulin isoforms by the tumor necrosis factor- α -converting enzyme / J. C. Montero, L. Yuste, E. Díaz-Rodríguez [et al.] // *Molecular and Cellular Neuroscience*. – 2000. – Vol. 16. – № 5. – P. 631-648.
29. Neuregulins regulate cardiac parasympathetic activity: Muscarinic modulation of β -adrenergic activity in myocytes from mice with neuregulin-1 gene deletion / K. Okoshi,

- M. Nakayama, X. Yan [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – № 6. – P. 713-717.
30. Neuregulin-1 is neuroprotective and attenuates inflammatory responses induced by ischemic stroke / Z. Xu, J. Jiang, G. Ford, B. D. Ford // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2004. – Vol. 322. – № 2. – P. 440-446.
31. ERBB signaling attenuates proinflammatory activation of nonclassical monocytes / S. Ryzhov, A. Matafonov, C. L. Galindo [et al.] // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. – 2017. – Vol. 312. – № 5. – P. 907-918.
32. Anti-Remodeling and Anti-Fibrotic Effects of the Neuregulin-1 β Glial Growth Factor 2 in a Large Animal Model of Heart Failure / C. L. Galindo, E. Kasasbeh, A. Murphy [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2014. – Vol. 3. – № 5. – P. 1-22.
33. Circulating neuregulin1- β in heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction / C. Hage, E. Wårdell, C. Linde [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2020. – Vol. 7. – № 2. – P. 445-455.
34. Кузьменко, А.А. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: оптимальная медикаментозная терапия. Обзор литературы / А. А. Кузьменко, А. А. Соколова, Д. А. Напалков // *Сеченовский вестник*. – 2023. – Т. 13. – № 3. – С. 4-13.
35. Агеев, Ф. Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // *Кардиология*. – 2023. – Т. 63. – № 3. – С. 3-12.
36. Селиверстова, Д.В. Кардиотоксичность Химиотерапии/ Д.В. Селиверстова, О.В. Евсина // *Сердце: Журнал Для Практикующих Врачей*. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 50-57.
37. Вирусный Миокардит В Практике Кардиолога / О.Б Ощепкова, Н.А. Цибулькин, Э.Б. Фролова, Л.А. Рудницкая // *Вестник современной клинической медицины*. – 2019. – Т. 12. – № 4. – С. 68-74.
38. Закирова, А.Н . Роль карведилола в предотвращении апоптоза кардиомиоцитов при остром инфаркте миокарда / А.Н. Закирова, Б.Н. Гарифуллин,

Н.Э. Закирова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Т. 13. – № 6. – С. 880-884.

39. Титов, В. Н. Диагностическое значение содержания в плазме крови тропонина и белка кардиомиоцитов, связывающего жирные кислоты, при остром коронарном синдроме / В. Н. Титов // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 3. – С. 207-215.

40. Филиппов, Е. В. Миокардит как причина хронической сердечной недостаточности / Е. В. Филиппов // Медицинский совет. – 2018. – Т. 16. – С. 80-85.

41. Пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и остинфарктного ремоделирования сердца / В.В. Рабов, А.Э. Гокбожанова, О.В. Роговская, [и др.] // Иммунология. – 2016. – Т. 37. – № 6. – С. 305-311.

42. Реактанты острой фазы воспаления и провоспалительные цитокины при различных осложнениях инфаркта миокарда / В. Н. Зорина, К. П. Белоконева, Н. А. Бичан [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – Т. 1. – С. 28-30.

43. ZAK induces MMP-2 activity via JNK/p38 signals and reduces MMP-9 activity by increasing TIMP-1/2 expression in H9c2 cardiomyoblast cells / Y. C. Cheng, W. W. Kuo, H. C. Wu [et al.] // Molecular and Cellular Biochemistry. – 2009. – Vol. 325. – № 1-2. – P. 69-77.

44. The Inhibitory Effect of IL-1 β on IL-6-Induced α 2 -Macroglobulin Expression Is Due to Activation of NF- κ B / J. G. Bode, R. Fischer, D. Häussinger [et al.] // The Journal of Immunology. – 2001. – Vol. 167. – № 3. – P. 1469-1481.

45. Relation of anti- to pro-inflammatory cytokine ratios with acute myocardial infarction / S. Biswas, P. K. Ghoshal, S. C. Mandal, N. Mandal // Korean Journal of Internal Medicine. – 2010. – Vol. 25. – № 1. – P. 44-50.

46. Frangogiannis, N. G. Chemokines in the ischemic myocardium: From inflammation to fibrosis / N. G. Frangogiannis // Inflammation Research. – 2004. – Vol. 53. – № 11. – P. 585-595.

47. TGF- b 1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II Find the latest version : cardiomyocyte growth induced by angiotensin II / J. E. J.

- Schultz, T. R. Kimball, J. C. Invest [et al.]. – 2002. – Vol. 109. – № 6. – P. 787-796.
48. Толь макрофагов в репарации миокарда после повреждения и перспективы метаболического перепрограммирования иммунных клеток в целях регуляции постинфарктного восстановления миокарда / Ю. С. Стафеев, М. Ю. Меньшиков, В. А. Ткачук, Е. В. Парфёнова // Кардиология. – 2017. – Т. 57. – № 12. – С. 53-59.
49. Закирова, Н. Э. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST / Н. Э. Закирова, З. А. Казиева, А. Н. Закирова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12. – № 2. – С. 154-159.
50. Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress, and endothelial dysfunction in hypertension / E. Schulz, T. Jansen, P. Wenzel [et al.] // Antioxidants and Redox Signaling. – 2008. – Vol. 10. – № 6. – P. 1115-1126.
51. Азатян, С. Г. Вклад дисфункции эндотелия в развитие сердечной недостаточности / С. Г. Азатян, М. В. Мажитова // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2016. – Т. 3. – № 4. – С. 1-23.
52. Обрезан, А. Г. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции / А. Г. Обрезан, Н. В. Куликов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 9. – № 149. – С. 83-92.
53. Особенности бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / М. А. Манукян, А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37. – № 3. – С. 98-107.
54. Хазова, Е.В. Значение Определения Адренореактивности Организма У Пациентов С Хронической Сердечной Недостаточностью / Е.В. Хазова, О.В. Балашова // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19. – № 6. – С. 20-25.
55. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью / А.М. Алиева, Е.В. Резник, Э.Т. Гасанова [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т. 8. – № 5. – С. 333-

345.

56. Окладникова, Е. В. Возможности применения препарата сакубитрил/валсартан (юперио). / Е. В. Окладникова, И. В. Гацких, Т. В. Потупчик // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Т. 24. – № 3. – С. 3-12.

57. Никифоров, В.С. Комбинированный Препарат Сакубитрил/Валсартан - Новый Этап В Лечении Хронической Сердечной Недостаточности / В.С. Никифоров // Медицинский Совет. – 2020. – Т. 2020. – № 14. – С. 34-39.

58. Paulus, W. J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation / W. J. Paulus, C. Tschöpe // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62. – № 4. – P. 263-271.

59. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction / D. Westermann, D. Lindner, M. Kasner [et al.] // Circulation: Heart Failure. – 2011. – Vol. 4. – № 1. – P. 44-52.

60. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: Importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension / L. Van Heerebeek, N. Hamdani, M. L. Handoko [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – № 1. – P. 43-51.

61. Cellular Adhesion Molecules in Young Adulthood and Cardiac Function in Later Life / R. B. Patel, L. A. Colangelo, A. P. Reiner [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 75. – № 17. – P. 2156-2165.

62. Leuschner, F. Novel functions of macrophages in the heart: Insights into electrical conduction, stress, and diastolic dysfunction / F. Leuschner, M. Nahrendorf // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41. – № 9. – P. 989-994.

63. Fujiu, K. Contributions of cardiomyocyte-cardiac fibroblast-immune cell interactions in heart failure development / K. Fujiu, R. Nagai // Basic Research in Cardiology. – 2013. – Vol. 108. – № 4.

64. Interactions between oxidative stress and inflammation in salt-sensitive hypertension / N. Tian, R. S. Moore, S. Braddy [et al.] // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. – 2007. – Vol. 293. – № 6.

65. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: Recognizing the role of iron deficiency / I. C. Macdougall, B. Canaud, A. L. M. De Francisco [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. – Vol. 14. – № 8. – P. 882-886.
66. Влияние комбинированной гипотензивной терапии, включающей блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, на показатели оксидативного стресса и ремоделирования артериальной стенки у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса на фоне артериальной гипертензии / Ахильгова З. М., Ройтман А. П., Ракова Н. Г. [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26. – № 5. – С. 130-137.
67. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction / L. Van Heerebeek, N. Hamdani, I. Falcão-Pires [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – № 7. – P. 830-839.
68. Павлюкова, Е. Н. Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса левого желудочка: роль диастолического стресс-теста в алгоритмах диагностики / Е. Н. Павлюкова, Д. А. Кужель // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26. – № 2. – С. 96-102.
69. Гаврюшина, С. В. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика / С. В. Гаврюшина, Ф. Т. Агеев // *Кардиология*. – 2018. – Т. 58. – № 4. – С. 55-64.
70. Ахильгова, З. М. Диагностика и спорные вопросы лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / З. М. Ахильгова, М. В. Куркина, З. Р. Джигоева // *CardioСоматика*. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 32-37.
71. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness / I. Falcão-Pires, N. Hamdani, A. Borbély [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – № 10. – P. 1151-1159.
72. Chronic inhibition of cGMP phosphodiesterase 5A improves diabetic cardiomyopathy: A randomized, controlled clinical trial using magnetic resonance imaging with myocardial tagging / E. Giannetta, A. M. Isidori, N. Galea [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – № 19. – P. 2323-2333.

73. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy / E. Takimoto, H. C. Champion, M. Li [et al.] // *Nature Medicine*. – 2005. – Vol. 11. – № 2. – P. 214-222.
74. Nitric oxide, atrial natriuretic peptide, and cyclic GMP inhibit the growth-promoting effects of norepinephrine in cardiac myocytes and fibroblasts / A. Calderone, C. M. Thaik, N. Takahashi [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 1998. – Vol. 101. – № 4. – P. 812-818.
75. Модуляция Сердечной Сократимости Для Лечения Хронической Сердечной Недостаточности / О. Ю. Лебедева, Е. А. Хоменко, С. Е. Мамчур [и др.] // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2017. – Т. 6. – № 4. – С. 121-128.
76. Tachycardia-induced diastolic dysfunction and resting tone in myocardium from patients with a normal ejection fraction / D. E. Selby, B. M. Palmer, M. M. Lewinter, M. Meyer // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 58. – № 2. – P. 147-154.
77. Kohr, M. J. Peroxynitrite increases protein phosphatase activity and promotes the interaction of phospholamban with protein phosphatase 2a in the myocardium / M. J. Kohr, J. P. Davis, M. T. Ziolo // *Nitric Oxide - Biology and Chemistry*. – 2009. – Vol. 20. – № 3. – P. 217-221.
78. Brutsaert, D. L. Cardiac endothelial-myocardial signaling: Its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity / D. L. Brutsaert // *Physiological Reviews*. – 2003. – Vol. 83. – № 1. – P. 59-115.
79. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction contributions of collagen and titin / M. R. Zile, C. F. Baicu, J. S. Ikonomidis [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131. – № 14. – P. 1247-1259.
80. Lewinter, M. M. Cardiac titin: A multifunctional giant / M. M. Lewinter, H. Granzier // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – № 19. – P. 2137-2145.
81. Ранние изменения энергетического метаболизма, изоформного состава и уровня фосфорилирования титина при диастолической дисфункции / В. Л. Лакомкин, А. А. Абрамов, И. М. Студнева [и др.] // *Кардиология*. – 2020. – Т. 60. –

№ 2. – С. 4-9.

82. Современные подходы к диагностике диастолической сердечной недостаточности: нерешенные проблемы и перспективы / Е.А. Перуцкая, Д.Н. Перуцкий, А.А. Зарудский, К.И. Прощаев// Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22. – № 2. – С. 95-98.

83. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure / A. Borbély, J. Van Der Velden, Z. Papp [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – № 6. – P. 774-781.

84. Hypophosphorylation of the stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium / A. Borbély, I. Falcao-Pires, L. Van Heerebeek [et al.] // *Circulation Research*. – 2009. – Vol. 104. – № 6. – P. 780-786.

85. Amyloid properties of titin / E. I. Yakupova, I. M. Vikhlyantsev, M. Y. Lobanov [et al.] // *Biochemistry (Moscow)*. – 2017. – Vol. 82. – № 13. – P. 1675-1685.

86. Chronic Neuregulin-1 β Treatment Mitigates the Progression of Postmyocardial Infarction Heart Failure in the Setting of Type 1 Diabetes Mellitus by Suppressing Myocardial Apoptosis, Fibrosis, and Key Oxidant-Producing Enzymes / M. Gupte, H. Lal, F. Ahmad [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2017. – Vol. 23. – № 12. – P. 887-899.

87. The Organization of Titin Filaments in the Half-Sarcomere Revealed by Monoclonal Antibodies in Immunoelectron Microscopy: A Map of Ten Nonrepetitive Epitopes Starting at the Z Line Extends Close to the M Line / D. O. Fürst, M. Osborn, R. Nave, K. Weber // *Cell*. – 1988. – Vol. 106. – № May. – P. 1563-1572.

88. Trombitás, K. The mechanically active domain of titin in cardiac muscle. / K. Trombitás, J. P. Jin, H. Granzier // *Circulation research*. – 1995. – Vol. 77. – № 4. – P. 856-861.

89. I-band titin in cardiac muscle is a three-element molecular spring and is critical for maintaining thin filament structure / W. A. Linke, D. E. Rudy, T. Centner [et al.] // *Journal of Cell Biology*. – 1999. – Vol. 146. – № 3. – P. 631-644.

90. Циркулирующий Нейрегулин-1 и Хроническая Сердечная Недостаточность с Сохранной Фракцией Выброса / А.А. Щендрыгина, К. А. Жбанов, Е. В. Привалова, [и др.] // *Кардиология*. – 2020. – Т. 60. – № 11. – С. 1222.

91. Giamouzis, G. Growing evidence linking microvascular dysfunction with heart failure with preserved ejection fraction / G. Giamouzis, E. B. Schelbert, J. Butler // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5. – № 2. – P. 1-5.
92. Inhibitory actions of the NRG-1/ErbB4 pathway in macrophages during tissue fibrosis in the heart, skin, and lung / Z. Vermeulen, A. S. Hervent, L. Dugaucquier [et al.] // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. – 2017. – Vol. 313. – № 5. – P. H934-H945.
93. ErbB4 signaling stimulates pro-inflammatory macrophage apoptosis and limits colonic inflammation / M. A. Schumacher, M. Hedl, C. Abraham [et al.] // *Cell Death and Disease*. – 2017. – Vol. 8. – № 2. – P. e2622-12.
94. Neuregulin1- β Decreases IL-1 β -Induced Neutrophil Adhesion to Human Brain Microvascular Endothelial Cells / L. Wu, S. Walas, W. Leung [et al.] // *Translational Stroke Research*. – 2015. – Vol. 6. – № 2. – P. 116-124.
95. Interstitial fibrosis, functional status, and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction / F. Duca, A. A. Kammerlander, C. Zotter-Tufaro [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2016. – Vol. 9. – № 12.
96. Прогностическое значение нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина и цистатина-С у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда / Н.В. Компанец, Ю.В. Щукин, Л.В. Лимарева, М.В. Комарова // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26. – № 1. – С. 36-43.
97. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction / S. F. Mohammed, S. Hussain, S. A. Mirzoyev [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131. – № 6. – P. 550-559.
98. Diastolic tissue doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction / M. Kasner, D. Westermann, B. Lopez [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 57. – № 8. – P. 977-985.
99. CMR-verified diffuse myocardial fibrosis is associated with diastolic dysfunction in HFpEF / M. Y. M. Su, L. Y. Lin, Y. H. E. Tseng [et al.] // *JACC: Cardiovascular*

Imaging. – 2014. – Vol. 7. – № 10. – P. 991-997.

100. Extracellular Volume Fraction for Characterization of Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction / K. P. Rommel, M. Von Roeder, K. Latuscynski [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 67. – № 15. – P. 1815-1825.

101. Cardiac magnetic resonance postcontrast T1 time is associated with outcome in patients with heart failure and preserved ejection fraction / J. Mascherbauer, B. A. Marzluft, C. Tufaro [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2013. – Vol. 6. – № 6. – P. 1056-1065.

102. Relationship Between Focal and Diffuse Fibrosis Assessed by CMR and Clinical Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / P. Kanagala, A. S. H. Cheng, A. Singh [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2019. – Vol. 12. – № 11P2. – P. 2291-2301.

103. Механизмы миокардиального фиброза / А. Х. Каде, П. П. Поляков, А. Ю. Муратова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – Т. 2.

104. Biomarkers for the identification of cardiac fibroblast and myofibroblast cells / E. Tarbit, I. Singh, J. N. Peart, R. B. Rose-Meyer // Heart Failure Reviews. – 2019. – Vol. 24. – № 1. – P. 1-15.

105. Печерина, Т.Б. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью / Т.Б. Печерина, А.Г. Кутихин // Российский Кардиологический Журнал. – 2020. – Т. 25. – № 10. – С. 139-144.

106. Миклишанская, С.В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики / С.В. Миклишанская, Н.А. Мазур, Н.В. Шестакова // Медицинский совет. – 2017. – № 12. – С. 75-81.

107. Морфология и маркеры иммобилизующего и интерстициального фиброза сердца / Ю. Л. Шевченко, А. В. Плотницкий, В. В. Судилова [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 13. – № 3. – С. 84-93.

108. Riehle, C. Key inflammatory mechanisms underlying heart failure / C. Riehle, J. Bauersachs // *Herz*. – 2019. – Vol. 44. – № 2. – P. 96-106.
109. Драпкина, О. М. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция / О.М. Драпкина, О.Н. Джигоева// *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 66-74.
110. Meyer, D. Multiple essential functions of neuregulin in development / D. Meyer, C. Birchmeier // *Nature*. – 1995. – Vol. 378. – P. 386-380.
111. Role of neuregulin-1/ErbB2 signaling in endothelium-cardiomyocyte cross-talk / K. Lemmens, V. F. M. Segers, M. Demolder, G. W. De Keulenaer // *Journal of Biological Chemistry*. – 2006. – Vol. 281. – № 28. – P. 19469-19477.
112. NRG-1-induced cardiomyocyte hypertrophy. Role of PI-3-kinase, p70, and MEK-MAPK-RSK / R. R. Baliga, D. R. Pimental, Y. Y. Zhao [et al.] // *American Journal of Physiology*. – 1999. – Vol. 277. – № 5. – P. 2026-2037.
113. Crone 2002 - ErbB2 and heart / S. A. Crone, Y. Y. Zhao, L. Fan [et al.] // *Nature Medicine*. – 2002. – Vol. 8. – № 5. – P. 459-465.
114. Cardiac endothelial cells regulate reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis through neuregulin-1 β /erbB4 signaling / Y. Kuramochi, G. M. Cote, X. Guo [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – Vol. 279. – № 49. – P. 51141-51147.
115. Neuregulin-1 protects ventricular myocytes from anthracycline-induced apoptosis via erbB4-dependent activation of PI3-kinase/Akt / R. Fukazawa, T. A. Miller, Y. Kuramochi [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2003. – Vol. 35. – № 12. – P. 1473-1479.
116. Lemmens, K. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: Implications for therapy of heart failure / K. Lemmens, K. Doggen, G. W. De Keulenaer // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – № 8. – P. 954-960.
117. A phase II, randomized, double-blind, multicenter, based on standard therapy, placebo-controlled study of the efficacy and safety of recombinant human neuregulin-1 in patients with chronic heart failure / R. Gao, J. Zhang, L. Cheng [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55. – № 18. – P. 1907-1914.

118. Diabetes-induced cardiomyocyte passive stiffening is caused by impaired insulin-dependent titin modification and can be modulated by neuregulin-1 / A. E. Hopf, C. Andresen, S. Kötter [et al.] // *Circulation Research*. – 2018. – Vol. 123. – № 3. – P. 342-355.
119. Neuregulin-1 β rapidly modulates nitric oxide synthesis and calcium handling in rat cardiomyocytes / A. Brero, R. Ramella, A. Fitou [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2010. – Vol. 88. – № 3. – P. 443-452.
120. Serum neuregulin-1 β levels are positively correlated with VEGF and Angiopoietin-1 levels in patients with diabetes and unstable angina pectoris / Z. Zeng, C. Gui, Q. Nong [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 168. – № 3. – P. 3077-3079.
121. Circulating neuregulin-1 β levels vary according to the angiographic severity of coronary artery disease and ischemia / C. A. Geisberg, G. Wang, R. N. Safa [et al.] // *Coronary Artery Disease*. – 2011. – Vol. 22. – № 8. – P. 577-582.
122. Circulating neuregulin during the transition from stage a to stage B/C heart failure in a breast cancer cohort / C. A. Geisberg, W. M. Abdallah, M. Da Silva [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2013. – Vol. 19. – № 1. – P. 10-15.
123. Neuregulin-1 β is associated with disease severity and adverse outcomes in chronic heart failure / B. Ky, S. E. Kimmel, R. N. Safa [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – № 4. – P. 310-317.
124. Effects of endogenous serum neuregulin-1 β on morbidity and mortality in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction / J. Miao, S. Huang, Y. R. Su [et al.] // *Biomarkers*. – 2018. – Vol. 23. – № 7. – P. 704-708.
125. Cuschieri, S. The STROBE guidelines / S. Cuschieri // *Saudi Journal of Anaesthesia*. – 2019. – Vol. 13. – № 5. – P. S31-S34.
126. Нейрегулин-1, биомаркеры системного воспаления и миокардиального фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью/ А.К. Жбанов, Е.Ю. Салахеева, И.Я. Соколова [и др.] // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2022. – Т. 18. – № 5. – С. 522-529.
127. Уровень циркулирующего нейрегулина-1 у здоровых добровольцев / К.А. Жбанов, А.А. Щендрыгина, Е.А. Железных К. А. [и др.] // *Рациональная*

Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17. – № 6. – С. 853-859.

128. Gils, J. M. van. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases / J. M. van Gils, J. J. Zwaginga, P. L. Hordijk // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2009. – Vol. 85. – № 2. – P. 195-204.

129. Revisiting cardiac cellular composition / A. R. Pinto, A. Ilinykh, M. J. Ivey [et al.] // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118. – № 3. – P. 400-409.

130. Dilated cardiomyopathy in Erb-b4-deficient ventricular muscle / H. García-Rivello, J. Taranda, M. Said [et al.] // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. – 2005. – Vol. 289. – № 3 58-3. – P. 1153-1160.

131. Прогностическая роль нейрегулина-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. / К.А. Жбанов, А.А. Щендрыгина, Е.Ю. Салахеева [и др.] // *Кардиология*. – 2022. – Т. 62. – № 9. – С. 3-8.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Анкетирование

Отметьте галочкой ОДИН квадрат в каждом из разделов, приведенных ниже.

Укажите такие ответы, которые наилучшим образом отражают состояние Вашего здоровья на СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

ПОДВИЖНОСТЬ

- Я не испытываю трудностей при ходьбе
- Я испытываю некоторые трудности при ходьбе
- Я прикован (-а) к постели

УХОД ЗА СОБОЙ

- Я не испытываю трудностей при уходе за собой
- Я испытываю некоторые трудности с мытьем или одеванием
- Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться

ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

(например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)

- Я не испытываю трудностей в моей привычной повседневной деятельности
- Я испытываю некоторые трудности в моей привычной повседневной деятельности
- Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью

БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ

- Я не испытываю боли или дискомфорта
- Я испытываю умеренную боль или дискомфорт
- Я испытываю крайне сильную боль или дискомфорт

ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ

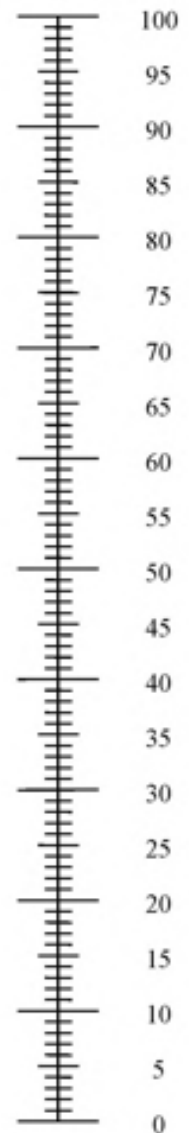
- Я не испытываю тревоги или депрессии
- Я испытываю умеренную тревогу или депрессию
- Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию

Мы хотели бы узнать, как Вы оцениваете состояние своего здоровья на СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

- Перед Вами шкала от 0 до 100.
- 100 означает наилучшее состояние здоровья, которое вы можете представить.
- 0 – наихудшее состояние здоровья, которое вы можете представить.
- Поставьте крестик "X" на шкале в том месте, которое, по Вашему мнению, соответствует состоянию Вашего здоровья СЕГОДНЯ.
- Теперь впишите отмеченное Вами на шкале число в приведенный ниже квадрат.

СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО
ЗДОРОВЬЯ СЕГОДНЯ =

Наилучшее
состояние здоровья,
которое можно себе
представить



Наихудшее
состояние здоровья,
которое можно себе
представить

Рисунок А.2 – Опросник качества жизни EQ-5D-3L страница 2