

Нейрегулин-1 β , биомаркеры системного воспаления и миокардиального фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью

Жбанов К.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Железных Е.А., Зекцер В.Ю., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А.*

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Нейрегулин-1 β является потенциальным биомаркером хронической сердечной недостаточности (ХСН), механизмы действия которого у больных ХСН до конца не изучены. В ранее выполненных исследованиях описаны кардиопротективные и противовоспалительные эффекты нейрегулина-1 β .

Цель. Определить концентрацию нейрегулина-1 β у больных ХСН и изучить ассоциацию нейрегулина-1 β с маркерами системного воспаления и миокардиального фиброза, а также с клиническими исходами.

Материалы и методы. В наблюдательное проспективное исследование было включено 86 пациентов с ХСН: с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ; n=47) и низкой фракцией выброса (СНнФВ; n=39). Группу здоровых добровольцев (ЗД) составили 40 человек. Всем участникам определялись уровни нейрегулина-1 β , биомаркеров системного воспаления [высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), sVCAM-1, ST2] и фиброза (ММР-9, Галектин-3, ТГФ- β). Пациенты с ХСН наблюдались в течение 2 лет. Регистрировались сердечно-сосудистая смертность и госпитализации по поводу декомпенсации ХСН.

Результаты. В группах СНсФВ, СНнФВ и ЗД медиана концентрации нейрегулина-1 β составила 0,969 (0,348; 1,932) нг/мл, 0,63 (0,348; 1,932) нг/мл и 0,379 (0,195; 0,861) нг/мл соответственно. В группе СНсФВ уровень нейрегулина-1 β был значимо выше по сравнению с группой ЗД (p=0,004) и не отличался от такового в группе СНнФВ. У больных ХСН концентрации всех исследуемых биомаркеров системного воспаления (ИЛ-6, sVCAM-1, ТГФ- β и ST2) были значимо выше, чем у ЗД. Концентрации ST-2, ТГФ- β и ИЛ-6 были выше у пациентов с СНнФВ, чем у СНсФВ. Уровни вЧСРБ, sVCAM-1, ММР-9 и Галектина-3 между группами пациентов с ХСН не различались. У пациентов с СНсФВ уровень нейрегулина-1 β значимо ассоциировался с маркерами системного воспаления: вЧСРБ ($r_s=0,378$, p=0,023), ИЛ-6 ($r_s=0,378$, p=0,014) и фиброза: ТГФ- β ($r_s=0,603$, p=0,001). Анализ Каплана-Майера показал, что у пациентов с СНсФВ, но не СНнФВ, имеющих повышенные уровни нейрегулина-1 β и ИЛ-6, частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН была выше, чем у больных с низкими уровнями биомаркеров (logrank test, p=0,046 и p=0,012 соответственно). Многофакторный анализ показал, что ассоциация нейрегулина-1 β с исходами осталась значимой при включении в модель факторов пол, возраст, NTproBNP.

Заключение. У больных СНсФВ концентрация нейрегулина-1 β выше, чем у здоровых добровольцев, и сопоставима с таковой в группе СНнФВ. Высокие уровни нейрегулина-1 β ассоциируются с маркерами системного воспаления и фиброза у больных СНсФВ. Дальнейшие исследования необходимы для оценки прогностической значимости нейрегулина-1 β при СНсФВ.

Ключевые слова: нейрегулин-1 β , хроническая сердечная недостаточность, СНсФВ, высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ-6, ММР-9, sVCAM-1, ТГФ- β , галектин-3.

Для цитирования: Жбанов К.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Железных Е.А., Зекцер В.Ю., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А. Нейрегулин-1 β , биомаркеры системного воспаления и миокардиального фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):522-529. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-05.

Neuregulin-1 β , Biomarkers of Inflammation and Myocardial Fibrosis in Heart Failure Patients

Zhbanov K.A., Salakhееva E.Yu., Sokolova I.Ya., Zheleznykh E.A., Zektser V.Y., Privalova E.V., Belenkov Yu.N., Shchendrygina A.A.*
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Neuregulin-1 β (NRG-1) is an emerging biomarker of heart failure (HF). The mechanisms of its action in HF patients are yet to be investigated. Cardio-protective and anti-inflammatory effects of NRG-1 have been reported.

Aim. To assess NRG-1 levels in HF patients and investigate the association between NRG-1 and biomarkers of inflammation and myocardial fibrosis.

Material and Methods. NRG-1, biomarkers of inflammation and fibrosis (hsCRP, IL-6, sVCAM-1, MMP-9, Galectin-3, ST2, TGF- β) were assessed in 47 patients with HF and preserved ejection fraction (HFpEF); 39 patients with HF and reduced ejection fraction (HFrEF) and 40 healthy participants. The associations between NRG-1 and biomarkers of inflammation and fibrosis, as well as the composite outcomes of cardiovascular death and HF hospitalisations were assessed.

Results. Median NRG-1 levels in HFpEF were 0.969 (0.348; 1.932) ng/ml, in HFrEF – 0.63 (0.348; 1.932), in healthy participants 0.379 (0.195; 0.861) ng/ml, and was significantly higher in HFpEF compared to healthy volunteers (p=0.004). There was no difference in NRG-1 concentration between HFpEF and HFrEF. In HF patients, all biomarkers of inflammation and fibrosis were higher than in controls. ST2, IL-6 and TGF- β were significantly higher in HFrEF compared to HFpEF patients, while hsCRP, sVCAM-1, MMP-9, and Galectin-3 levels were comparable. In HFpEF, NRG-1 was associated with hsCRP ($r_s=0.378$, p=0.023) and IL-6 ($r_s=0.378$, p=0.014). Median follow-up time in patients with HFpEF and in patients was 312 (236; 388) days, in HFrEF – 147 (98; 237) days. In HFpEF, 2 patients died and 19 were hospitalized due to HF. In HFrEF, 10 deaths and 19 hospitalizations were registered. Kaplan-Mayer analysis showed that HFpEF patients with increased NRG-1 and IL-6 had higher levels of HF hospitalisation (log rank test, p=0.046 and p=0.012, respectively). In a multivariable cox proportional hazard model, the association between the NRG-1 and outcomes remained significant after adjustment for age, gender and NTproBNP but diminished when hsCRP and IL-6 were included in the model.

Conclusion. NRG-1 level significantly higher in HFpEF compared to healthy participants, and comparable with NRG-1 concentrations in HFrEF. In HFpEF, NRG-1 was associated with biomarkers of inflammation and fibrosis. The prognostic value of NRG-1 in HF requires further investigations

Key words: neuregulin-1 β , chronic heart failure, HFpEF, hsCRP, IL-6, MMP-9, sVCAM-1, TGF- β , Galectin-3.

For citation: Zhbanov K.A., Salakheeva E.Yu., Sokolova I.Ya., Zheleznykh E.A., Zektser V.Y., Privalova E.V., Belenkov Yu.N, Shchendrygina A.A. Neuregulin-1 β , Biomarkers of Inflammation and Myocardial Fibrosis in Heart Failure Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5): 522-529. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-05.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): a.shchendrygina@gmail.com

Received/Поступила: 04.08.2022

Accepted/Принята в печать: 29.09.2022

Введение

Высокая заболеваемость и смертность от хронической сердечной недостаточности (ХСН) определяют необходимость дальнейшего совершенствования подходов к диагностике и лечению данного состояния [1]. Нейрегулин-1 β является эндотелиальным фактором роста, который вырабатывается эндотелиоцитами коронарных микрососудов в ответ на оксидативный стресс и ишемическое повреждение [2-4]. Нейрегулин-1 β активирует рецепторы тирозинкиназы 3 и 4 типов на мембране кардиомиоцитов, фибробластов и эндотелия коронарных сосудов, запуская каскад адаптивных внутриклеточных реакций, что приводит к повышению устойчивости кардиомиоцитов к воздействию оксидативного стресса и апоптозу [2,4,5]. В настоящее время нейрегулин-1 β изучается как потенциальный биомаркер сердечной недостаточности. В ряде исследований была продемонстрирована его прогностическая значимость [6,7]. У пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) изменения уровня нейрегулина-1 β отмечены уже на ранних стадиях заболевания [8]. Кроме того, было показано, что введение рекомбинантного нейрегулина-1 β пациентам с СНнФВ приводит к улучшению систолической функции левого желудочка (ЛЖ), развитию обратного ремоделирования миокарда [8]. Механизмы кардиопротективного воздействия нейрегулина-1 β при ХСН продолжают изучаться.

Значимость субклинического системного воспаления, дисфункции эндотелия коронарных микрососудов и миокардиального фиброза в развитии и прогрессировании ХСН была неоднократно продемонстрирована как у больных СНнФВ, так и у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [9,10]. Недавние исследования свидетельствуют о противовоспалительных и антифибротических эффектах нейрегулина-1 β [11-16]. Оценка ассоциации между уровнем нейрегулина-1 β и маркерами системного воспаления и фиброза у больных ХСН ранее не проводилась.

Цель исследования – определить концентрацию нейрегулина-1 β у больных с ХСН и изучить ассоциацию нейрегулина-1 β с маркерами системного воспаления и фиброза миокарда, определить ассоциации исследуемых биомаркеров с клиническими исходами.

Материал и методы

Проспективное наблюдательное исследование проведено в соответствии с рекомендациями STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [17] и принципами Хельсинкской декларации.

В исследование было включено 86 пациентов с ХСН [больные СНсФВ (n=47), пациенты с СНнФВ (n=39)] и здоровые добровольцы (контроль; n=40). Исследование проводилось на базе кардиологического отделения Университетской клинической больницы №1 (Сеченовский Университет) в период с сентября 2019 по июнь 2020 г.

Критерии включения для пациентов с СНсФВ: симптомы ХСН [II-IV функциональный класс (ФК) NYHA]; фракция выброса левого желудочка >50%; уровень мозгового конечного натрийуретического пептида (NT-proBNP) >300 пг/мл; наличие структурных изменений сердца по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ): гипертрофия левого желудочка – толщина задней стенки ЛЖ \geq 12 мм и/или увеличение левого предсердия (ЛП), 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 [18].

Критерии включения для пациентов с СНнФВ: симптомы ХСН (II-IV ФК NYHA) и фракция выброса левого желудочка <40% по данным ЭХО-КГ [18].

Критерии невключения: острые формы ишемической болезни сердца (ИБС); инсульт в течение 3 мес до начала исследования; хроническая обструктивная болезнь легких 3-4 стадии; тяжелые нарушения функции печени; обострение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта; острая почечная недостаточность; сахарный диабет 1 типа; гипотиреоз или гипертиреоз в стадии декомпенсации; аутоиммунные заболевания; вирусные гепатиты В и С, носительство ВИЧ-инфекции, онкологические заболевания.

В группу здоровых добровольцев включались лица старше 50 лет, у которых отсутствовали сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и факторы риска ССЗ.

Пациенты с ХСН наблюдались в течение 2 лет. Регистрировались число случаев сердечно-сосудистой смертности (ССС) и госпитализации по поводу декомпенсации ХСН.

Клинические данные

Демографические и клинические параметры включали пол, возраст, вес, рост, индекс массы тела (ИМТ), факторы риска ССЗ, ФК по NYHA. Эти данные вместе с сопутствующей патологией регистрировались в индивидуальной электронной карте больного в системе RedCAP.

Биомаркеры

Забор венозной крови пациентов производился в момент включения пациента в исследование. После центрифугирования в течение 20 мин при ускорении 2000 g образцы плазмы крови были заморожены и хранились при температуре -80°C. Оценка концентрации нейрегулина-1 β , матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9), галектина-3, растворимой молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1), трансформирующего фактора роста β (ТГФ- β), стимулирующего фактора роста (ST-2) проводилась методом ИФА с использованием следующих наборов: NRG-1 DuoSet ELISA (R&D Systems®, США), коэффициент вариации (CV) внутри серий составлял 6,1%, между анализами – 13,8%; MMP-9 Human ELISA Kit (Invitrogen, Thermo Fisher, США), CV внутри серий – 7,3%, между – 10,2%; Galectin-3 Human ELISA Kit (Invitrogen, Thermo Fisher, США), CV внутри серий – 5,4%, между – 7,5%; VCAM-1 (Soluble) Human ELISA Kit (Invitrogen, Thermo Fisher, США), CV внутри серий – 5,2%, между – 3,1%; TGF beta-1 Human ELISA Kit (Invitrogen, ThermoFisher, 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%. Учет результатов анализа проводился на микропланшетном ридере («Luminometer Photometer LMA0B Beckman Coulter», 450 нм), обработка данных выполнялась с применением алгоритма 5PL.

Концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) и N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) 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 CobaseE 601 (Roche, Швейцария). Количественное определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) в плазме крови проводили иммунонефелометрическим методом с латексным усилением с помощью автоматического анализатора BN ProSpec производства («Dade-Behring», Германия) при использовании реагента CardioPhasehs CRP (Siemens, США).

Эхокардиографическое исследование

ЭХО-КГ проводилось на аппарате Toshiba Apilo 500 в соответствии с российскими рекомендациями по

эхокардиографии [19]. Определялись параметры площади и объемов левого и правого предсердий, конечный систолический и диастолический объем левого желудочка (ЛЖ), его масса. Проводилась индексация объемных показателей на площадь поверхности тела. Определялись толщина стенок ЛЖ, конечный диастолический размер ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ оценивалась с применением метода Симпсона. Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась с применением методов пульсовой и тканевой доплерографии с последующим расчетом параметра E/e'. Определялось состояние перикарда и клапанного аппарата сердца.

Статистический анализ

Оценка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данные описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), в противном случае – с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (25%; 75%). Качественные показатели представлены в виде абсолютных значений и процентных долей. Для попарных сравнений использованы критерии хи-квадрат или U-критерий Манна-Уитни. Для оценки различий в трех группах при нормальном распределении показателя проводится однофакторный дисперсионный анализ с применением критерия Тьюки или Геймса-Хауэлла. При распределении, отличном от нормального, использован критерий Краскела-Уоллиса. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$. Для сравнения времени наступления событий в подгруппах больных, имеющих высокие и низкие уровни биомаркеров, построены кривые Каплана-Мейера. Для проведения анализа Каплана-Мейера в качестве референсных значений для нейрегулина-1 β , ИЛ-6, sVCAM-1, MMP-9, ТГФ- β использовалась медиана концентрации данных биомаркеров, полученная в исследуемой когорте пациентов с ХСН. Для вЧСРБ референсным значением служили 2 мг/л [20], для ST-2 – 23 нг/мл [21], для галектина-3 – 17,8 нг/мл [22] – значения, прогностическая значимость которых была установлена в ранее проведенных исследованиях. Различия оценивались при помощи log-rank теста. Регрессия Кокса применялась для оценки ассоциации между изучаемыми биомаркерами и исходами. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США) и GraphPad Prism 8 Software (GraphPad Software Inc., США).

Результаты

Основные характеристики групп представлены в табл. 1. В группе СННФВ преобладали мужчины (n=23;

Table 1. Clinical and Demographic Characteristics of Patients

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	СНсФВ (n=47)	СНнФВ (n=39)	p
Мужчины, n (%)	15 (31,9)	23 (59,0)	0,010
Возраст, лет	70 (66; 77)	71 (64; 78)	0,882
Курение, n (%)	7 (14,9)	4 (10,3)	0,571
ИМТ, кг/м ²	32,2 (29,8; 37,8)	29,0 (25,6; 30,7)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	102±23	115±36	0,083
NTproBNP, пг/мл	692 (453; 956)	3714 (1432; 11564)	<0,001
Эхокардиографические параметры			
иММЛЖ, г/м ²	110±27	134±32	<0,001
ОТС ЛЖ	0,46±0,06	0,39±0,08	0,364
иОЛП, мл/м ²	41±11	44±10	0,001
КДО, мл	102±23	142±41	<0,001
КСО, мл	45±12	98±31	<0,001
ФВ ЛЖ, %	57±4	33±7	<0,001
ТМД Ems, см/с	5 (5; 6)	4 (4; 4)	0,014
ТМД Eml, см/с	8 (7; 8)	5 (5; 7)	0,023
СДЛА, мм рт.ст.	29 (26; 33)	51 (37; 56)	<0,001
Клинические проявления			
ФК по NYHA I-II, n (%)	36 (76,5)	4 (10,3)	<0,001
ФК по NYHA III-IV, n (%)	11 (23,5)	35 (89,7)	<0,001
бМТХ, м	368 (323; 405)	252 (166; 282)	<0,001
Коморбидность			
ГБ, n (%)	46 (97,9)	35 (89,7)	0,172
СД 2-го типа, n (%)	22 (46,8)	14 (35,9)	0,307
Дислипидемия, n (%)	32 (68,0)	12 (30,8)	<0,001
ХБП, n (%)	18 (38,3)	15 (38,5)	0,988
ФП, n (%)	34 (72,3)	23 (59,0)	0,192
ИБС, n (%)	21 (44,7)	23 (59,0)	0,187
Фармакотерапия			
иАПФ, n (%)	26 (55,3)	18 (46,2)	0,397
БРА, n (%)	15 (31,0)	8 (20,5)	0,234
АРНИ, n (%)	0 (0,0)	4 (10,3)	0,039
Бета-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
Данные представлены в виде M±SD или Me (25; 75), если не указано иное			
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ИМТ – индекс массы тела, иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка, иОЛП – индекс объема левого 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, ФК – функциональный класс, бМТХ – тест 6-ти минутной ходьбы, ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АРНИ – антагонисты рецепторов неприлизина, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов			

59%), а в группе СНсФВ – женщины (n=32; 68%). Пациенты групп СНнФВ и СНсФВ были сопоставимы по возрасту, наличию сопутствующих заболеваний. Пациенты с СНнФВ чаще, чем больные СНсФВ получали петлевые диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (p=0,034 и p=0,002 соответственно). Различий по частоте назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторов в группах ХСН не наблюдалось. В группе СНсФВ была выше доля пациентов со II ФК по NYHA. Возраст здоровых добровольцев (n=40; 45% мужчин) составил 56 (53; 61) лет.

Концентрация нейрегулина-1 β в группе СНсФВ значительно не отличалась от таковой в группе с СНнФВ, но была значимо выше, чем в группе контроля (табл. 2). У больных ХСН уровни всех исследуемых биомаркеров системного воспаления (ИЛ-6, sVCAM-1, ТГФ- β и ST2) были значимо выше таковых в контрольной группе. У пациентов с СНнФВ концентрации ST-2, ТГФ- β и ИЛ-6 были значимо выше, чем у больных СНсФВ. При этом, вЧСРБ и sVCAM-1 в группах пациентов с ХСН были сопоставимы (p>0,05). Уровни биомаркеров фиброза MMP-9 и галектина-3 не различались между группами СНсФВ и СНнФВ (p>0,05), однако были значительно выше в обеих группах ХСН по сравнению с группой контроля (p<0,01).

В группе СНнФВ у пациентов ФК III-IV по NYHA по сравнению с NYHA I-II были значимо выше уровни биомаркеров системного воспаления – вЧСРБ [6 (2; 21) против 1,04 (0,75; 2,57) мг/л; p=0,012], ИЛ-6 [10,1 (3,8; 25,5) против <1,50 пг/мл (менее порога определения анализатора); p=0,007], ST-2 [41 (32; 53) против 31 (29; 32) нг/мл; p=0,042], тогда как уровень нейрегулина-1 β значимо не различался. В группе с СНсФВ различий уровня биомаркеров в зависимости от ФК ХСН не наблюдалось (табл. П1).

В группе СНсФВ отмечена значимая корреляция средней силы между уровнями нейрегулина-1 β и биомаркеров системного воспаления (вЧСРБ; ИЛ-6) и фиброза (ТГФ- β) (рис. 1). Корреляции уровня нейрегулина-1 β с демографическими, лабораторными характеристиками и биомаркерами воспаления и фиброза представлены в табл. П2.

В группе СНсФВ за период наблюдения длительностью 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.

Анализ Каплана-Майера показал, что у пациентов с СНсФВ, имеющих повышенные уровни нейрегулина-1 β , частота госпитализаций по поводу декомпен-

Table 2. Concentrations of Neuregulin-1 β and Biomarkers of Systemic Inflammation and Fibrosis in the Study Groups
Таблица 2. Концентрации нейрегулина-1 β и биомаркеров системного воспаления и фиброза в исследуемых группах

Параметр	СНсФВ (n=47)	СНнФВ (n=39)	p	Контроль (n=40)	p
Нейрегулин-1 β , нг/мл	0,969 (0,348; 1,932)	0,630 (0,394; 1,093)		0,379 (0,195; 0,861)	0,004 [†]
вЧСРБ, мг/л	2,95 (1,15; 7,02)	5,42 (1,77; 17,00)		0,75 (0,39; 1,74)	<0,001 [†] <0,001 [‡]
ИЛ-6, пг/мл	2,97 (1,50; 6,59)	8,80 (1,70; 21,40)		<1,5	<0,001 [*]
ТГФ- β , пг/мл	7251 (3390; 14632)	7658 (4951-18785)	0,049 [†]	4321 (2898; 5508)	0,039 [†] <0,001 [‡]
sVCAM-1, нг/мл	852 (716; 1025)	1006 (723; 1179)		490 (427; 552)	<0,001 [†] <0,001 [‡]
ST-2, нг/мл	29,7 (15,8; 35,5)	40,1 (31,9; 51,7)	<0,001 [†]	27,7 (14,3; 32,9)	<0,001 [‡]
ММР-9, нг/мл	62,8 (43,6; 91,0)	54,8 (37,8; 124,5)		37,8 (25,1; 50,5)	<0,001 [†] <0,001 [‡]
Галектин-3, нг/мл	15,9 (14,4; 19,0)	17,9 (15,0; 20,7)		8,5 (7,5; 14,5)	<0,001 [†] <0,001 [‡]

Данные представлены в виде Me (25; 75)

*различия между всеми группами; [†] по сравнению с группой СНсФВ; [‡] по сравнению с группой СНнФВ

СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, NRG-1 – нейрегулин-1 β , ММР-9 – матриксная металлопротеиназа-9, sVCAM-1 – растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, ТГФ- β – трансформирующий фактор роста β , ИЛ-6 – интерлейкин 6, вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

сацией ХСН значимо выше, чем у тех, у кого значения биомаркеров оставались низкими (11 повторных госпитализаций против 8; $p=0,046$). Пациенты с СНсФВ и высоким уровнем ИЛ-6 также имели значимо более высокую частоту регистрируемых исходов (14 повторных госпитализаций против 5 у пациентов с низкой концентрацией ($p=0,012$)) (рис. П1)). Ввиду низкого уровня сердечно-сосудистой смертности в группе пациентов с СНсФВ анализ ассоциации биомаркеров с данным исходом не проводился. В ходе однофакторного регрессионного анализа установлено, что у пациентов с СНсФВ высокие концентрации нейрегули-

на-1 β , ИЛ-6 и вЧСРБ ассоциировались с высоким риском госпитализации по поводу ХСН. В группе СНнФВ таких ассоциаций не получено (табл. 3).

Ассоциация между уровнем нейрегулина-1 β и риском госпитализации оставалась значимой после включения в модель пола, возраста, уровня NTproBNP ($p=0,028$) (табл. 4).

Обсуждение

В нашем исследовании отмечено, что концентрация нейрегулина-1 β была выше у пациентов с СНсФВ, чем у здоровых лиц. При этом уровень биомаркера значимо

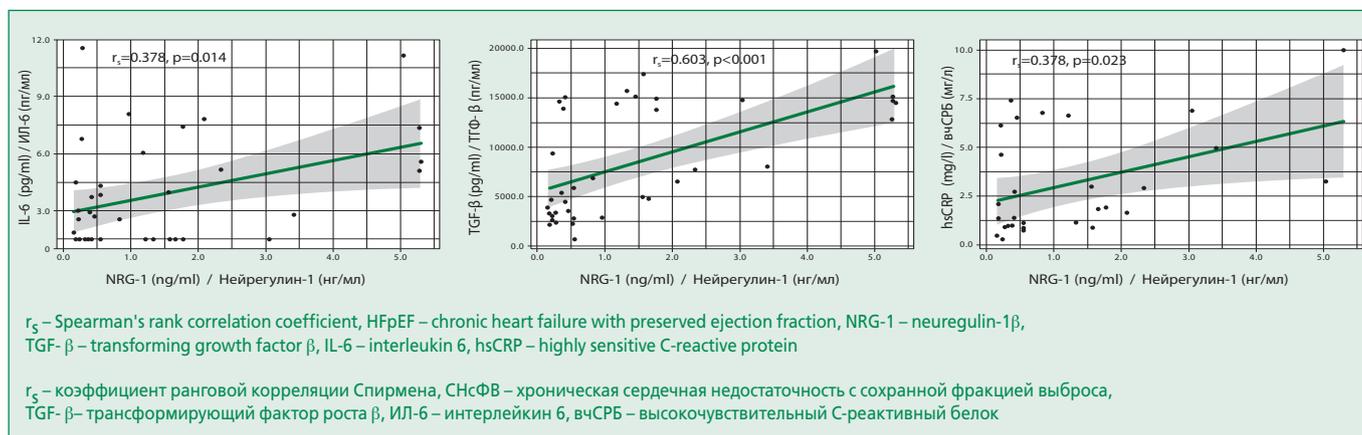


Figure 1. Graphs of Regression Functions Characterizing the Dependence of IL-6, hsCRP, TGF- β levels on NRG-1 level in the HFpEF

Рисунок 1. Графики регрессионных функций, характеризующие зависимость уровней ИЛ-6, вЧСРБ, ТГФ- β от концентрации нейрегулина-1 β в группе СНсФВ

Table 3. Characterization of the Factors Influencing the Risk of Hospitalizations and Death from Cardiovascular Diseases in the Study Groups

Таблица 3. Характеристика факторов, влияющих на риск повторных госпитализаций и смерти от ССЗ в исследуемых группах

Параметр	СНсФВ			СНнФВ			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 β	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	0,13-0,38	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	1,00	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	1,00-1,16	0,020	0,99	0,98-1,00	0,688	0,99	0,98-1,00	0,6880
ТГФ- 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
sVCAM-1	0,99	0,99-1,00	0,787	0,99	0,99-1,00	0,754	0,99	0,99-1,00	0,7544
ST-2	1,00	0,96-1,05	0,705	0,99	0,97-1,00	0,686	0,99	0,97-1,00	0,6864
ММР-9	0,99	0,98-1,00	0,680	0,99	0,99-1,00	0,301	0,99	0,99-1,00	0,3012
Галектин-3	0,91	0,79-1,05	0,242	0,96	0,88-1,02	0,307	0,96	0,88-1,02	0,3071

Данные представлены в виде относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ)

СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, NT-proBNP – N-концевой пролепептид натрийуретического гормона В-типа, NRG-1 – нейрегулин-1 β , ММР-9 – матричная металлопротеиназа-9, sVCAM-1 – растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, ТГФ- β – трансформирующий фактор роста β , ИЛ-6 – интерлейкин 6, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

не отличался в подгруппах ХСН. Также было показано, что у больных СНсФВ нейрегулин-1 β значимо коррелировал с маркерами системного воспаления. Установлено, что нейрегулин-1 β , вчСРБ и ИЛ-6 ассоциировались с высоким риском развития госпитализаций по поводу ХСН в группе СНсФВ, но не в группе СНнФВ.

Ранее С. Наге и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с СНсФВ уровень нейрегулина-1 β был значимо выше, чем у пациентов СНнФВ [6]. Вероятно, относительно небольшой размер выборки в нашем исследовании не позволил зафиксировать возможные различия концентраций биомаркера в подгруппах ХСН. Причины различия уровня нейрегулина-1 β при СНсФВ и СНнФВ до конца не ясны и продолжают изучаться. Можно предполагать, что высокий уровень нейрегулина-1 β у пациентов с СНсФВ характеризует активность адаптивных механизмов, которые способствуют устойчивости кардиомиоцитов к воздействию оксидативного стресса и апоптозу.

Более низкие концентрации нейрегулина-1 β у больных СНнФВ могут быть связаны с выраженной дисфункцией коронарных микрососудов [23-27], в условиях которой выработка нейрегулина-1 β эндотелием прогрессивно снижается. В пользу такого предположения также свидетельствуют данные о снижении экспрессии мРНК, регулирующей синтез нейрегулина-1 β , при СНнФВ [28]. Данные предположения требуют проведения дальнейших исследований.

Table 4. Characteristics of the Factors Included in the Risk Assessment Models for Hospitalization in the HFpEF Group

Таблица 4. Характеристика факторов, включенных в модели оценки риска повторных госпитализаций в группе СНсФВ

	ОР	95%ДИ	p
Модель 1			
Нейрегулин-1 β	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	1,00	0,99-1,00	0,872

Данные представлены в виде относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ)

СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, NT-proBNP – N-концевой пролепептид натрийуретического гормона В-типа, NRG-1 – нейрегулин-1 β , ИЛ-6 – интерлейкин 6, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

В нашей работе впервые было показано, что у пациентов с СНсФВ имеет место положительная корреляция между нейрегулином-1 β и маркерами системного воспаления (вчСРБ, ИЛ-6). Аналогично данным ранее выполненных исследований мы не наблюдали ассоциаций нейрегулина-1 и с такими маркерами фиброза, как ST-2 (p=0,277), галектин-3 (p=0,752), а также с NTproBNP (p=0,545) [6].

Важно подчеркнуть, что в нашем исследовании ИЛ-6 был значимо выше у больных СНнФВ, чем у пациентов с СНсФН. Полученные результаты согласуются с данными ранее выполненных исследований, в которых также была продемонстрирована прогностическая роль ИЛ-6 у данной категории пациентов [29]. Интересно отметить, что у больных СНнФВ уровень маркеров воспаления был значимо выше у пациентов с тяжелой ХСН (ФК III-IV NYHA), в то время как в группе СНсФВ уровни данных маркеров не различались в зависимости от ФК, хотя были значимо выше, чем у здоровых добровольцев. Вероятно, что у больных СНнФВ тяжесть состояния определяет выраженность системного воспаления, в то время как у пациентов с СНсФВ системное воспаление имеет место независимо от тяжести ХСН, играя важную роль в развитии и прогрессировании заболевания.

Уровни маркеров фиброза миокарда (ММП-9, галектин-3) были выше у больных с ХСН, чем у ЗД. При этом концентрации данных биомаркеров не различались у пациентов с СНсФВ и СНнФВ, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [30,31].

В ходе оценки ассоциаций исследуемых биомаркеров с риском развития неблагоприятных исходов в нашем исследовании впервые было показано, что в группе больных СНсФВ более высокие концентрации нейрегулина-1 β наряду с ИЛ-6 ассоциировались с высоким риском развития повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, в то время как у больных СНнФВ ассоциаций исследуемых биомаркеров с риском смерти от ССЗ и риском повторных госпитализаций получено не было. При этом ассоциации нейрегулина-1 β и исходов оставались значимыми даже при коррекции на пол, возраст и уровень NTproBNP.

Важно отметить, что именно высокие концентрации нейрегулина-1 ассоциировались с повышенным риском неблагоприятных исходов. Можно предположить, что система нейрегулина-1 у пациентов с СНсФВ активируется по механизму положительной обратной связи

аналогично тому, как это происходит в случае с натрийуретическим пептидом. Эти предположения требуют проведения дальнейших исследований.

Ограничения исследования. Однако, несмотря на новизну полученных данных, необходимо подчеркнуть, что исследование имеет ряд ограничений, в числе которых – относительно небольшая выборка, что ограничивает построение многофакторной прогностической модели для оценки прогностической значимости ряда биомаркеров. Тем не менее, данная работа дополняет наши представления о роли нейрегулина-1 β у больных ХСН и формирует предпосылки для проведения дальнейших исследований на большей когорте пациентов с ХСН.

Заключение

У больных СНсФВ концентрация нейрегулина-1 β выше, чем у здоровых добровольцев, и сопоставима с таковой в группе СНнФВ. Высокие уровни нейрегулина-1 β у больных СНсФВ ассоциируются с маркерами системного воспаления и фиброза, и риском развития госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-515-76002, научного гранта «Роль нейрегулина-1 β в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии: выявление агониста ErbB4 рецептора и приоритетных групп терапии».

Funding. The study was performed with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project №18-515-76002, scientific grant “The neuregulin-1 pathway in development and progression cardiovascular disease: identification of small molecule ErbB4 agonists and identification of patient populations that could benefit the most”.

References / Литература

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020;22(8):1342-56. DOI:10.1002/ehfj.1858.
2. Lemmens K, Segers VFM, Demolder M, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB2 signaling in endothelium-cardiomyocyte cross-talk. J Biol Chem. 2006;281(28):19469-77. DOI:10.1074/jbc.M600399200.
3. Lemmens K, Doggen K, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: Implications for therapy of heart failure. Circulation. 2007;116(8):954-60. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.690487.
4. Odiete O, Hill MF, Sawyer DB. Neuregulin in cardiovascular development and disease. Circ Res. 2012;111(10):1376-85. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.112.267286.
5. Segers VFM, Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Cardiac remodeling: Endothelial cells have more to say than just NO. Front Physiol. 2018;9:382. DOI:10.3389/fphys.2018.00382.
6. Hage C, Wårdell E, Linde C, et al. Circulating neuregulin1- β in heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. ESC Heart Fail. 2020;7(2):445-55. DOI:10.1002/ehf2.12615.
7. Ky B, Kimmel SE, Safa RN, et al. Neuregulin-1 β is associated with disease severity and adverse outcomes in chronic heart failure. Circulation. 2009;120(4):310-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856310.
8. De Keulenaer GW, Feyen E, Dugaucquier L, et al. Mechanisms of the Multitasking Endothelial Protein NRG-1 as a Compensatory Factor during Chronic Heart Failure. Circ Heart Fail. 2019;12(10):1-15. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006288.
9. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S. Cellular and Molecular Differences between HFrEF and HFpEF: A Step Ahead in an Improved. Cells. 2020;9(1):242. DOI:10.3390/cells9010242.
10. DeBerge M, Shah SJ, Wilsbacher L, Thorp EB. Macrophages in Heart Failure with Reduced versus Preserved Ejection Fraction. Trends Mol Med. 2019;25(4):328-40. DOI:10.1016/j.molmed.2019.01.002.
11. Vermeulen Z, Hervent AS, Dugaucquier L, et al. Inhibitory actions of the NRG-1/ErbB4 pathway in macrophages during tissue fibrosis in the heart, skin, and lung. Am J Physiol - Hear Circ Physiol. 2017;313(5):H934-45. DOI:10.1152/ajpheart.00206.2017.
12. Vandekerckhove L, Vermeulen Z, Liu ZZ, et al. Neuregulin-1 attenuates neuregulin-1 attenuates development of nephropathy in a type 1 diabetes mouse model with high cardiovascular risk. Am J Physiol - Endocrinol Metab. 2016;310(7):E495-E504. DOI:10.1152/ajpendo.00432.2015.
13. Xu Z, Jiang J, Ford G, Ford BD. Neuregulin-1 is neuroprotective and attenuates inflammatory responses induced by ischemic stroke. Biochem Biophys Res Commun. 2004;322(2):440-6. DOI:10.1016/j.bbrc.2004.07.149.

14. Wu L, Walas S, Leung W, et al. Neuregulin1- β Decreases IL-1 β -Induced Neutrophil Adhesion to Human Brain Microvascular Endothelial Cells. *Transl Stroke Res.* 2015;6(2):116-24. DOI:10.1007/s12975-014-0347-9.
15. Galindo CL, Kasasbeh E, Murphy A, et al. Anti-Remodeling and Anti-Fibrotic Effects of the Neuregulin-1 β Glial Growth Factor 2 in a Large Animal Model of Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5):1-22. DOI:10.1161/jaha.113.000773.
16. Gupte M, Lal H, Ahmad F, et al. Chronic Neuregulin-1 β Treatment Mitigates the Progression of Post-myocardial Infarction Heart Failure in the Setting of Type 1 Diabetes Mellitus by Suppressing Myocardial Apoptosis, Fibrosis, and Key Oxidant-Producing Enzymes. *J Card Fail.* 2017;23(12):887-99. DOI:10.1016/j.cardfail.2017.08.456.
17. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth.* 2019;13(5):S31-4. DOI:10.4103/sja.SJA_543_18.
18. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologija.* 2018;58(6S):8-158 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические Рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная Недостаточность: Хроническая (ХСН) и Острая Декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, Профилактика и Лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158]. DOI:10.18087/cardio.2475.
19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-71. DOI:10.1093/ehjci/jev014.
20. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31. DOI:10.1056/nejmoa1707914.
21. Najjar E, Faxén UL, Hage C, et al. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Scand Cardiovasc J.* 2019;53(1):21-7. DOI:10.1080/14017431.2019.1583363.
22. Meijers WC, Januzzi JL, Defilippi C, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term re-hospitalization in heart failure: A pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J.* 2014;167(6):853-60.e4. DOI:10.1016/j.ahj.2014.02.011.
23. Van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2012;126(7):830-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075.
24. Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011;4(1):44-52. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.
25. Ohtani T, Mohammed SF, Yamamoto K, et al. Diastolic stiffness as assessed by diastolic wall strain is associated with adverse remodelling and poor outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1742-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehs135.
26. Griendling KK, Soreescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: Role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res.* 2000;86(5):494-501. DOI:10.1161/01.RES.86.5.494.
27. Tschöpe C, Bock CT, Kasner M, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation.* 2005;111(7):879-886. DOI:10.1161/01.CIR.0000155615.68924.B3.
28. Munk M, Memon AA, Goetze JP, Nielsen LB, Nexø E, Sørensen BS. Hypoxia changes the expression of the epidermal growth factor (EGF) system in human hearts and cultured cardiomyocytes. *PLoS One.* 2012;7(7):1-10. DOI:10.1371/journal.pone.0040243.
29. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(8):965-73. DOI:10.1002/ejhf.1482.
30. Podzolkov V, Dragomiretskaya N, Kazadaeva A, et al. Relationships between the activity of neurohormonal systems and intracardiac hemodynamics in patients with heart failure: focus on galectin-3. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(4):4957 (In Russ.) [Подзолков В. И., Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В., и др. Взаимосвязи активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3. Российский Кардиологический Журнал. 2022;27(4):4957]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4957.
31. Musikhina NA, Petelina TI, Kostousova AI, et al. Biomarkers of inflammation in patients with myocardial infarction and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: 5-year prospective follow-up. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(12):3726 (In Russ.) [Мусихина Н.А., Петелина Т.И., Костоусова А.И., и др. Биомаркеры воспаления у перенесших инфаркт миокарда пациентов с сохраненной и незначительно сниженной фракцией выброса левого желудочка, пятилетнее проспективное наблюдение. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(12):3726]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3726.

About the Authors / Сведения об авторах:

Жбанов Константин Александрович [Konstantin A. Zhanov]

ORCID 0000-0002-1574-3881

Салахеева Екатерина Юрьевна [Ekaterina Yu. Salakheeva]

ORCID 0000-0003-4323-9671

Соколова Ирина Яковлевна [Irina Ya. Sokolova]

ORCID 0000-0002-8884-1087

Железных Елена Анатольевна [Elena A. Zheleznykh]

ORCID 0000-0002-2596-192X

Зекцер Вита Юрьевна [Vita Yu. Zektser]

ORCID 0000-0002-8547-8673

Привалова Елена Витальевна [Elena V. Privalova]

ORCID 0000-0001-6675-7557

Беленков Юрий Никитич [Yuri N. Belenkov]

ORCID 0000-0002-3014-6129

Щендрыгина Анастасия Александровна

[Anastasia A. Shchendrygina] ORCID 0000-0002-8220-0350