

Миндзаев Дзамболат Роланович

**ПРОФИЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С
ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РАЗЛИЧНОЙ
ЭТИОЛОГИИ**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена на базе отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Жиров Игорь Витальевич, доктор медицинских наук

Научный консультант:

Коротаяева Александра Алексеевна, доктор биологических наук

Официальные оппоненты:

Мацкеплишвили Симон Теймуразович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе руководитель отдела кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова.

Явелов Игорь Семенович, доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Защита состоится « ____ » _____ 2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Шаваров Андрей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время, сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать первое место среди причин заболеваемости, инвалидизации и смертности в популяции как Российской Федерации, так и большинства развитых стран. Тем не менее, окончательный анализ заболеваемости и летальности от ХСН в нашей стране крайне затруднен, так как в заключительный диагноз при выписке из стационара или посмертный диагноз при летальном исходе вносится основное заболевание, в то время как ХСН указывается в качестве осложнения. Тем не менее, согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям, диагноз ХСН выставлен около 10 млн граждан Российской Федерации, что составляет порядка 7,3%. Данные выживаемости пациентов с ХСН, к сожалению, крайне неблагоприятны. Так, согласно исследованию ЭПОХА ни один больной включенный в данное исследования не дожил до этапа сбора 9-ти летних данных. Также согласно результатам крупного когортного шотландского исследования, прогноз больных с ХСН зачастую оказывается хуже, чем у больных страдающих различными видами онкологических заболеваний [Фомин И.В., 2010].

В данный момент, ОДСН является одной из самых частых причин госпитализаций. Несмотря на определенные успехи в лечении ХСН, декомпенсация ХСН напрямую ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Согласно регистрам IN-HF outcome, OFICA, ESC-HF Pilot, ESC-HF-LT, EHFS II, госпитальная летальность у пациентов с ОДСН составляет от 3,2 до 7,4%; в течение 3 месяцев – 8,8%; в течение 1 года – от 22,6 до 27,2% [Mamas A.M., 2010].

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на высокую актуальность данной проблемы, на сегодняшний день отсутствуют специфические медикаментозные препараты, улучшающие прогноз пациентов с ОДСН. Вероятнее всего, данный факт обусловлен высокой гетерогенностью пациентов с ОДСН как по этиологии, так и по механизмам декомпенсации ХСН. Все это говорит о необходимости более досконального изучения патогенеза ХСН.

Нейрогормональная концепция патогенеза ХСН позволила открыть целый ряд препаратов, улучшающих прогноз пациентов со стабильной ХСНнФВЛЖ [Packer M., 1993]. Однако коррекция гормонального статуса пациентов с ОДСН и ХСНсФВЛЖ не улучшает прогноз больных. Все это говорит о том, что данная концепция не может в полной мере объяснить патогенез ХСН.

В этой связи актуальным является изучение воспаления как фактора, влияющего на возникновение декомпенсации ХСН и имеющего потенциальные различия на фоне гетерогенной этиологии самой сердечной недостаточности.

Накопленные данные показывают, что такой биомаркер воспаления как интерлейкин 6 (ИЛ-6) играет важную роль в патогенезе ХСН, и его повышенный уровень является показателем неблагоприятных прогнозов [Askevold E.T., 2014].

ИЛ-6 является полифункциональным цитокином. Обладая двумя путями передачи сигнала – классическим (трансмембранным) и транс-сигнальным, с помощью растворимого рецептора, он способен проявлять как провоспалительные эффекты, так и противовоспалительные. Помимо растворимого рецептора, существует также белок sgp130, который способен связывать комплекс ИЛ-6/рИЛ-6Р, тем самым прерывая передачу сигнала транс-сигнальным путем. Таким образом, sgp130 является контролирующим фактором для ИЛ-

б транс-сигнального пути и может оказывать влияние на развитие ИЛ-6-ассоциированных патологий, в том числе декомпенсированной ХСН.

Тем не менее, в отечественных исследованиях не оценивалась значимость цитокинового профиля для определения этиологии сердечной недостаточности.

Также не проводился анализ связи компонентов транссигнального пути передачи сигнала ИЛ-6 со степенью выраженности симптомов ОДСН, ФВЛЖ и прогнозов пациентов с СН.

Цель исследования

Цель данного исследования состоит в возможности использования показателей уровней компонентов транс-сигнального пути ИЛ-6 для определения этиологии и оценки течения декомпенсации ХСН.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный клиничко-статистический анализ данных пациентов, госпитализированных в ФГБУ НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова МЗ РФ в связи с острой декомпенсацией ХСН в течение 12 месяцев.

2. Определить циркулирующие уровни интерлейкина-6, растворимой формы рецептора интерлейкина-6, растворимого белка gp130 у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности различной этиологии.

3. Оценить изменения уровней изучаемых показателей у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности различной этиологии (исходно и через 12 месяцев).

4. Оценить возможные связи между циркулирующими компонентами транс-сигнального пути ИЛ-6 и течением сердечной недостаточности у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности различной этиологии.

Научная новизна

При ретроспективном анализе историй болезней пациентов, госпитализированных в специализированный кардиологический центр, впервые изучены комплексные клиничко-демографические особенности пациентов с ОДСН, независимо от ФВЛЖ.

Впервые определена потенциальная значимость цитокинового профиля для дифференциальной диагностики ишемической и неишемической этиологии сердечной недостаточности и функционального класса сердечной недостаточности.

Впервые в рамках проспективного исследования изучались цитокиновые профили больных, разделённых на группы в зависимости от этиологии и выраженности симптоматики ХСН, а также уровня ФВЛЖ. Изучалась связь уровней ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса с исходами пациентов, а также изменение цитокинового профиля в динамике.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования обоснована результатами изучения влияния различных медиаторов воспаления на течение острой декомпенсации сердечной недостаточности в зависимости от ее этиологии.

Особое внимание отводится изучению роли ИЛ-6 и его рецепторного комплекса, в патогенезе острой декомпенсации сердечной недостаточности различной этиологии.

Ретроспективный анализ историй болезней позволил на основании клиничко-демографических особенностей выявить особенности течения заболевания, что позволяет оптимизировать лечебные и диагностические процессы в ранние сроки госпитализации по поводу декомпенсации ХСН.

Изучение цитокиновых профилей пациентов позволило сформулировать решающие правила, на основании которых можно проводить дифференциальную диагностику этиологии ХСН, определять функциональный класс, на основании чего разрабатывать алгоритмы фармакотерапии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Плохая приверженность к терапии СН является наиболее частой причиной острой декомпенсации ХСН.
2. ИЛ-6 и компоненты его растворимого рецепторного комплекса участвуют в патогенезе СН.
3. Цитокиновый профиль может использоваться для проведения дифференциальной диагностики этиологии и функционального класса СН, а некоторые его компоненты в качестве маркеров неблагоприятных событий (смерть от сердечно-сосудистых причин).

Внедрение результатов в практику

Основные положения исследования внедрены в клиническую практику отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, а также используются в учебном процессе Института подготовки научно-педагогических кадров ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России для обучающихся в клинической ординатуре по специальности «кардиология».

Апробация результатов

Апробация диссертационной работы состоялась на научной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России 29 марта 2022 года (протокол № 5). Диссертация рекомендована к защите.

Степень достоверности

Степень достоверности результатов исследования обеспечены достаточным количеством больных (110 пациентов), использованием в диссертационной работе апробированного научно-методического подхода, обеспечивающего представительность и достоверность данных, корректность методик исследования и проведённых расчётов, а также статистическими методами описания полученных результатов.

Публикации

По теме диссертации получен 1 патент, опубликовано 5 статей в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus, 4 в журналах, входящих в перечень РУДН/ВАК. Материалы работы представлены на российских конференциях.

Личный вклад автора

Автор сформулировал цель и задачи исследования, провел отбор больных для исследования, самостоятельно курировал пациентов. Автором создана компьютерная база данных и проведена статистическая обработка. Самостоятельно выполнены анализ и интерпретация полученных данных. Автором написаны все главы диссертации и автореферат, подготовлены публикации по выполненной работе, доложены результаты исследования на российских и международных конгрессах.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 130 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами и 24 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для решения поставленных задач работа была разделена на 3 этапа: на первом этапе мы проанализировали 567 историй болезней пациентов с ОДСН, госпитализированных в специализированный кардиологический стационар (ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ в период с 01.01.2018 по 31.12.2018 год), что составило 5,1% от общего числа госпитализаций.

Первым этапом, на основании предоставленных медицинских документов был подробно изучен анамнез заболевания, проведен анализ клинических данных. Также проводился анализ данных инструментальных и лабораторных методов исследований. В дальнейшем, в течение последующих 12 месяцев оценивалась приверженность больных к назначенной терапии, частота повторных госпитализаций по причине декомпенсации ХСН.

На втором этапе проводилось пилотное, проспективное исследование, в котором мы сравнивали концентрации в крови провоспалительных цитокинов у пациентов с сердечной недостаточностью и здоровых добровольцев. По результатам данного исследования были отобраны конкретные цитокины для их дальнейшего детального исследования согласно целям и задачам настоящей работы.

Третьим этапом работы явилось проведение проспективного наблюдения пациентов с острой декомпенсацией ХСН. Дизайн работы представлен на рисунке 1.

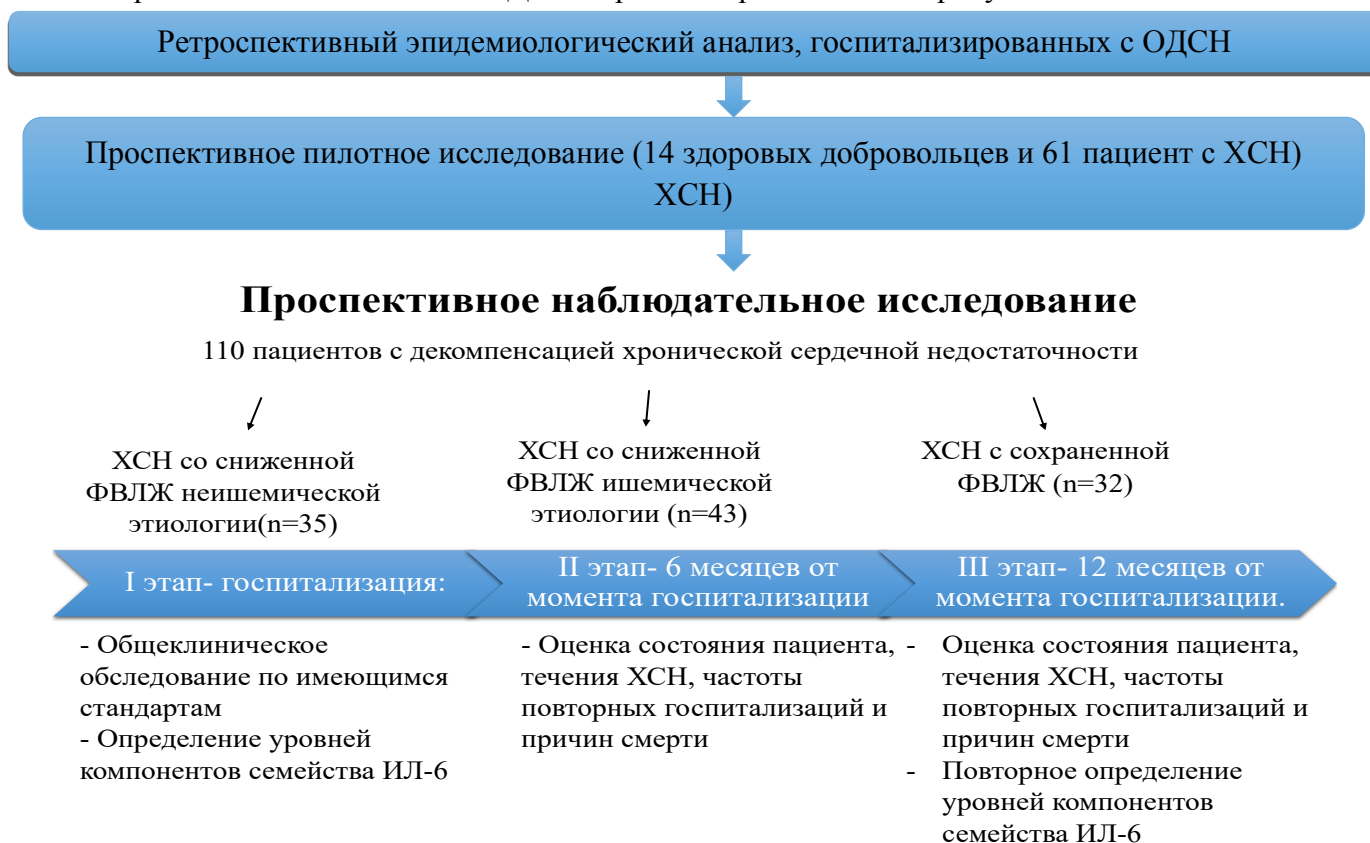


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения: Возраст больных старше 18 лет; согласие пациента на участие в исследовании (подписанное пациентом информированное согласие об участии в исследовании); наличие декомпенсации ХСН, требующей госпитализации в специализированный стационар; ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ менее 40%) без дополнительного лабораторного подтверждения; ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ более 50%) при уровне NT-проBNP более 400 пг/мл.

Критерии не включения: Отсутствие подписанного информированного согласия; обструкция выносящего тракта левого желудочка (аортальный стеноз тяжелой степени, гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта ЛЖ); острые воспалительные заболевания сердца, требующие назначения противовирусной терапии, иммуномодуляторов, глюкокортикостероидов (миокардит, перикардит); рестриктивные заболевания сердца (рестриктивный перикардит, рестриктивная кардиомиопатия); выраженные нарушения функции почек: клиренс креатинина < 25 мл/мин (рассчитан по формуле СКД-ЕPI); уровень креатинина сыворотки \geq 220 мкмоль/л; нарушения функции печени: повышение АЛТ, АСТ более чем в 3 раза от референсного значения; иные клинически выраженные острые и хронические воспалительные заболевания, требующие назначения специфической противовоспалительной, иммуномодулирующей или иной терапии, потенциально влияющей на изучаемые параметры; беременность; злокачественные новообразования;

Критериями исключения в ходе исследования: отказ больного от дальнейшего участия в исследовании; другое клинически значимое по мнению исследователя изменение состояния или лабораторных показателей, ставящих под угрозу безопасность дальнейшего участия пациента в исследовании.

Характеристика больных

Для ретроспективного анализа было изучено 567 историй болезней пациентов, госпитализированных в 2018 году в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ по причине ОДСН. Клинические характеристики больных представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика больных ОДСН

Показатель	Количество больных (n=567)
Возраст (годы)	66,0 (54,77)
Мужской пол, n (%)	401,0 (70,72)
АГ в анамнезе, n (%)	399,0 (70,37)
ИБС, n (%)	401,0 (70,72)
- Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	341,0 (60,14)
- Стенокардия напряжения, n (%)	256,0 (45,14)
Коронарная ангиопластика со стентированием в анамнезе, n (%)	299,0 (52,73)
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	65,0 (11,46)
Имплантированный электрокардиостимулятор, n (%)	46,0 (8,11)
Имплантированный кардиовертер дефибриллятор, n (%)	34,0 (5,99)
Сердечная ресинхронизирующая терапия, n (%)	9,0 (1,58)
Фибрилляция предсердий, n (%)	354,0 (62,43)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	67,0 (11,81)
Тромбоз легочной артерии в анамнезе, n (%)	26,0 (4,58)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	269,0 (47,44)

Ожирение, n (%)	184,0 (32,45)
Курение в анамнезе, n (%)	289,0 (50,97)
Злоупотребление алкоголя в анамнезе, n (%)	67,0 (5,97)

В проспективном пилотном исследовании проводилось сравнение уровней компонентов семейства ИЛ-6 между 12 здоровыми добровольцами и 61 пациентами с ХСН. Также проводилось первичное сравнение уровней компонентов ИЛ-6 у больных с ХСН, разделенных на группы по этиологии заболевания и по функциональным классам.

На третьем этапе в исследование было включено 110 больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, госпитализированных в НМИЦ кардиологии. В зависимости от этиологии сердечной недостаточности пациенты были разделены на три группы: ХСН со сниженной ФВЛЖ ишемической этиологии (n=43), ХСН со сниженной ФВЛЖ неишемической этиологии (n=35), ХСН с сохраненной ФВЛЖ (n=32).

Необходимо отметить, что все пациенты, включенные в исследование, получали терапию, согласно Национальным рекомендациям по сердечной недостаточности Российского общества кардиологов 2020 г. Так больные с СНнФВЛЖ включались в наше исследование если они одновременно получали препараты тройной нейрогормональной блокады:

- 1- ингибиторы АПФ (иАПФ) (при их непереносимости, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)) или валсартан+сакубитрил.
- 2- Бета-адреноблокаторы (БАБ).
- 3- Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР).

Методы исследования

Всем пациентам проведено стандартное физикальное и лабораторное исследование;

Отдельное внимание уделялось приверженности терапии (особенно самостоятельной отмене препаратов на догоспитальном этапе). Оценка приверженности терапии производилась на основании анамнестических данных из историй болезни, а также посредством телефонных звонков, с целью уточнения принимаемой на догоспитальном этапе терапии.

Дополнительно, больным, включенным во второй и третий этап работы определялись концентрации ИЛ-6, sgp130 и рИЛ-6Р определяли иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов реактивов фирмы R&D Systems, USA. Чувствительность метода составляла 0,7 пг/мл для ИЛ-6, 80 нг/мл для sgp130 и 10 пг/мл для рИ-6Р. Референсные значения для здоровых лиц составляют: 1-5 пг/мл для ИЛ-6; 250-400 нг/мл для sgp130; 40-75 нг/мл для рИЛ-6Р.

Классификацию пациентов по этиологическим причинам проводили с помощью дискриминантного анализа. Корреляционную связь между показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для анализа связи между переменными применяли логистический регрессионный анализ. Для оценки качества полученных моделей использовали ROC-анализ, по итогам которого осуществлялся выбор пороговых значений. Статистическая значимость в исследовании была принята на уровне $p < 0,05$.

Для пороговых значений дополнительно проводился расчёт отношения шансов методом «латинского квадрата» (бинарная таблица сопряженности X2). Для оценки качеств решающих правил использовался метод скользящего экзамена. При данном методе поочередно каждый объект выборки «удаляется» из нее в то время, как по оставшейся части строится дерево, на основании которого в дальнейшем строится прогноз для данного объекта. Далее,

прогнозируемое значение сравнивается с наблюдаемым, после этого объект возвращают в исходную выборку.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ретроспективный эпидемиологический анализ

Основными этиологическими факторами, приведшими к развитию сердечной недостаточности, явились: ИБС – 53,61%, Артериальная гипертензия – 22,23%, дилатационная кардиомиопатия – 14,81%, клапанная патология сердца – 7,76%, другие причины – 1,59%.

Наиболее часто встречаемыми коморбидными патологиями явились Фибрилляция предсердий (62,43%) и сахарный диабет 2-го типа (47,44%)

При детальном изучении анамнеза было выявлено, что одновременно все три рекомендованных на момент проведения исследования препарата, для лечения СНнФВЛЖ получали всего лишь 50,38%. Тем не менее, среди данных больных не было ни одного, кто получал бы одновременно все данные препараты в целевых дозах. Средние дозы принимаемых препаратов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Средние дозы препаратов, получаемые пациентами на амбулаторном этапе (на основании анамнеза)

Лекарственный препарат	Всего n (%)	Суточная доза, мг	Целевая суточная доза, мг
иАПФ (в перерасчете на эналаприл)	232(40,91%)	6,98 ±3,92	40
БРА (в перерасчете на лозартан)	114 (20,1%)	47,97±22,91	150
АРНИ (сакубитрил/валсартан)	56 (9,87%)	53,47±24,11	400
БАБ (в перерасчете на бисопролол)	447 (78.83%)	2,49±1,84	10
АМКР (в перерасчете на спиронолактон)	439 (77,42%)	38,81±17,51	50
Пероральный петлевой диуретик (Торасемид/Фуросемид)	399 (70.37%)	12,83±6,11/ 54,42±20,49	-

В течение года 206 больных были повторно госпитализированы в стационар вследствие декомпенсации ХСН, 67 из них в течение первых 6 месяцев.

В ходе работы, нами были проанализированы сроки ухудшения состояния больных, которые определялись следующими факторами: увеличение веса, отрицательный диурез, появление и прогрессирование симптомов декомпенсации ХСН. Таким образом было выявлено, что от момента появления первых признаков декомпенсации ХСН до госпитализации в стационар в среднем проходило 15 (1; 26) дней. На основании сроков нарастания симптомов ХСН больные были разделены на 3 группы: первая - больные, у которых время от момента появления первых симптомов декомпенсации ХСН до госпитализации в стационар составило менее 48 часов (n=60), вторая - от 2 до 7 суток (n=118) и третья - свыше 7 суток (n=158). Данные сроки определялись от момента начала субъективного ухудшения самочувствия больного до его обращения к врачу.

За низкую приверженность к терапии была принята самостоятельная отмена одного или нескольких препаратов первой линии лечения СНнФВЛЖ и/или диуретиков. При этом, наибольшее количество некомплаентных больных было выявлено в третьей группе (с

наибольшим сроком развития декомпенсации ХСН): 206 (75,18%) против 31 (32,63%) и 69 (34,84%) в первой и второй группах соответственно.

Наиболее часто отменяемыми группами препаратов явились иАПФ/БРА/АРНИ – 249 (43,91%) случаев, диуретики 210 (37,03%) случаев и АМКР – 113 (19,92%) случаев.

Пилотное проспективное исследование цитокинового профиля у пациентов с ХСН

На этапе пилотного исследования мы сравнивали цитокиновые профили пациентов с ХСН и здоровых добровольцев.

Здоровыми людьми считались лица без клинически выраженных острых или хронических воспалительных заболеваний, требовавших назначения специфической иммуномодулирующей или противовоспалительной терапии, а также без каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе.

В исследование было включено 61 пациент с ХСН и 14 здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

При изучении концентрация ИЛ-6 и компонентов его растворимого рецепторного комплекса (рИЛ-6Р, sgp130) был отмечен значимо более высокий уровень всех изучаемых компонентов в крови больных с ОДСН в сравнении со здоровыми людьми (Δ -0,89пг/мл, $p=0,0037$ для ИЛ-6; Δ -4,42нг/мл, $p=0,04$ для рИЛ-6Р; Δ -47,48 нг/мл, $p=0,007$ для sgp130 соответственно) (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение цитокиновых профилей больных с ХСН и здоровых добровольцев

Параметр	ХСН, n= 61	Добровольцы, n = 14	p
ИЛ-6, пг/мл	3,89 (2,55-7,09)	3,0 (2,11–3,96)	0,0037
рИЛ-6Р, нг/мл	40,0 (35,0–48,0)	35,58 (29,29-40,74)	0,04
sgp130, нг/мл	374,0 (328,8-438,5)	326,52 (296,56-360,82)	0,007

Это позволило нам предположить, что члены семейства ИЛ-6 возможно принимают активное участие в патогенезе сердечной недостаточности, что требует более пристального их изучения.

Мы также оценивали связь компонентов семейства ИЛ-6 с этиологией сердечной недостаточности.

В зависимости от этиологии мы разделили больных на три группы: 1-я группа- ИБС, 2-я группа - артериальной гипертензии (АГ), 3-я группа – дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Пациенты группы ДКМП, ожидаемо, оказались моложе. Также в данной группе преобладали больные II ФК по NYHA, было отмечено меньшее количество декомпенсаций ХСН по малому кругу кровообращения (на момент забора крови), а также отмечались более низкие цифры САД.

Таблица 4 – Сравнение цитокиновых профилей больных с ХСН, разделенных на группы в зависимости от этиологии

Параметр	ИБС, n = 29	АГ, n = 19	ДКМП, n = 13	p
ИЛ-6, пг/мл	4,68 (2,50–9,08)	3,89 (2,61–6,93)	2,76 (2,40–4,04)	0,194
рИЛ-6Р, нг/мл	41,04 (35,41–49,98)	36,02 (32,44–46,02)	40,18 (33,65–54,08)	0,198
sgp130, нг/мл	401,47 (345,88–460,30)	376,04 (313,88–438,91)	346,20 (319,31–394,61)	0,420
NT-proBNP, пг/мл	822 (318;1615)	703 (353;1496)	422 (180;804)	0,151

Тем не менее, на данном этапе работы при данном типе разделения на группы, достоверной разницы уровней как NT-proBNP, так и компонентов семейства ИЛ-6 выявлено не было (таблица 4).

Решающие правила разделения пациентов с сердечной недостаточностью на группы в зависимости от этиологии

На следующем этапе нашей работы мы произвели попарное сравнение групп: АГ и ДКМП; ИБС и АГ; ДКМП и АГ. По результатам сравнения было выявлено, что уровень САД, NT-proBNP, возраст, распределение ФК по NYHA, наличие АГ, ИБС в анамнезе, а также наличие признаков застоя по данным Rg. органов грудной клетки – статистически значимо различались между группами ($p < 0,005$).

Далее был проведен дискриминантный анализ со включением уровней компонентов семейства ИЛ-6. Задачей дискриминантного анализа является разработка правила, основанного на имеющихся выборках, что позволяет приписать новый вектор наблюдений к правильной генеральной совокупности при условии, что заведомо неизвестно, к какой совокупности он принадлежит. Объект, характеризующийся значениями $x = (x_1, x_2, \dots, x_p)$ признаков необходимо отнести к одной из p -мерных совокупностей А или В, заданных своими распределениями. На основании проведенного анализа было разработано три решающих правила.

Решающее правило – правило принятия решения о состоянии изучаемого объекта при неполной информации. Решающее правило в медицине применяют в задачах диагностики и отнесения больных к определенным группам риска. Как правило, перечень возможных состояний объекта считается исходно известным, а решения принимаются на основе априорных вероятностей состояний.

Значимые переменные, полученные при попарном сравнении групп, а также дополнительные клинически значимые переменные (в том числе уровни ИЛ-6, pИЛ-6Р и sgp130) были использованы в дискриминантном анализе.

При создании решающего правила отнесения больных ХСН к группе ИБС или АГ, получены следующие линейные функции (ЛДФ).

Для группы ИБС: $Z_1 = 0,325 \times X_1 + 0,024 \times X_2 + 50,409 \times X_3 + 4,056 \times X_4 + 0,069 \times X_5 + 0,098 \times X_6 + 0,185 \times X_7 - 67,400$.

Для группы больных АГ: $Z_2 = 0,417 \times X_1 + 0,054 \times X_2 + 0,394 \times X_3 + 2,917 \times X_4 + 0,051 \times X_5 + 0,053 \times X_6 + 0,165 \times X_7 - 46,382$ (где X_1 – САД; X_2 – креатинин; X_3 – ИБС; X_4 – АГ; X_5 – sgp130; X_6 – ИЛ-6; X_7 – pИЛ-6Р).

Для отнесения больных ХСН к группам АГ и ДКМП получены следующие ЛДФ.

Для группы больных АГ: $Z_3 = 0,439 \times X_1 + 0,671 \times X_2 + 1,577 \times X_3 + 4,396 \times X_4 + 0,061 \times X_5 + 0,212 \times X_6 - 69,337$.

Для группы больных ДКМП: $Z_4 = 0,370 \times X_1 + 0,594 \times X_2 + 2,808 \times X_3 - 3,384 \times X_4 + 0,055 \times X_5 + 0,266 \times X_6 - 54,675$, где X_1 – САД; X_2 – возраст; X_3 – ФК ХСН; X_4 – АГ; X_5 – sgp130; X_6 – pИЛ-6Р.

Для отнесения больных ХСН к группам ИБС и ДКМП получены следующие ЛДФ.

Для группы больных ИБС: $Z_5 = -2,046 \times 10^{-5} \times X_1 + 0,626 \times X_2 + 13,787 \times X_3 - 0,000 \times X_4 - 3,620 \times X_5 + 10,816 \times X_6 + 0,286 \times X_7 - 0,189 \times X_8 - 48,450$.

Для группы больных ДКМП: $Z6 = 0,000 \times X1 + 0,530 \times X2 + 11,525 \times X3 - 0,000 \times X4 - 4,925 \times X5 + 8,050 \times X6 + 0,258 \times X7 - 0,173 \times X8 - 33,271$, где $X1$ – NT-proBNP; $X2$ – возраст; $X3$ – ФК ХСН; $X4$ – ИБС; $X5$ – АГ; $X6$ – застой по Rg; $X7$ – рИЛ-6P; $X8$ – ИЛ-6».

Для количественных показателей в формулу вставлялось цифровое значение, соответствующее данному показателю, в то время как для качественных показателей в формулу вставлялся «0» при отсутствии данного признака у пациента и «1» при его наличии.

Таблица 5 – Таблица чувствительности и специфичности методов при парном сравнении групп в зависимости от этиологии ХСН

Группы по этиологии	Метод	Чувствительность %	Специфичность %
ИБС и АГ	Обучающая выборка	94,7	100
	Скользкий экзамен	100	100
АГ и ДКМП	Обучающая выборка	69,2	94,7
	Скользкий экзамен	69,2	94,7
ИБС и ДКМП	Обучающая выборка	84,6	86,2
	Скользкий экзамен	76,9	75,9

Также для оценки качества модели мы провели ROC-анализ, по результатам которого выявлено: для групп ИБС и АГ показатель AUC составил 1, для АГ и ДКМП – $0,972 \pm 0,024$ (рисунок 2), для ИБС и ДКМП – $0,907 \pm 0,053$ (рисунок 3).

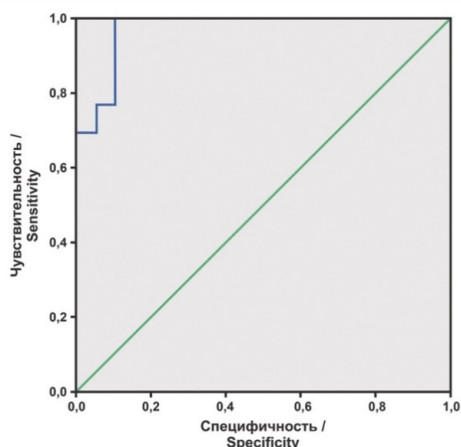


Рисунок 2 – График ROC-кривой оценки качества для разделения больных на группы АГ и ДКМП

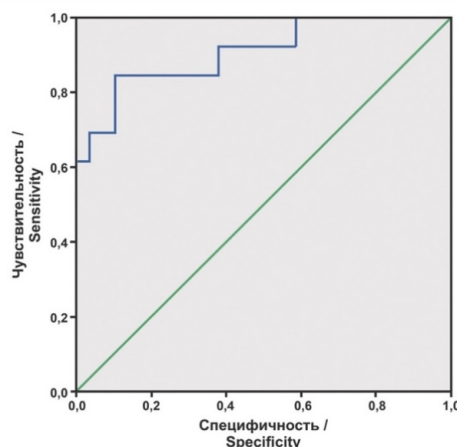


Рисунок 3 – График ROC-кривой оценки качества для разделения больных на группы ИБС и ДКМП

Решающее правило для стратификации больных хронической сердечной недостаточностью II и III функционального класса

В дальнейшем мы выявляли возможную связь между уровнями компонентов семейства ИЛ-6 и выраженностью симптоматики ХСН.

Все включенные в исследование больные согласно классификации NYHA относились ко II ($n=20$) и III ($n=41$) функциональным классам.

Таблица 6 – Сравнение цитокиновых профилей больных с ХСН, разделенных на группы в зависимости от функциональных классов

Параметр	II ФК (n=20)	III ФК (n=41)	p
Возраст (годы)	50,5 (42,75; 58,25)	62 (53; 67)	0,003
Этиология ХСН (ИБС, АГ, ДКМП), абс. (%)	5/6/9 (25/30/45)	24/13/4 (58,5/31,7/9,8)	0,004
NT- proBNP (пг/мл)	395,5 (224,5; 825)	793 (408,5; 1746,5)	0,009
ИЛ-6, пг/мл	3,48 (2,34; 6,66)	3,95 (2,57; 8,35)	0,249
pИЛ-6P, нг/мл	36,25 (32,46; 3,26)	40,48 (35,22; 48,77)	0,167
sgp130, нг/мл	333 (309; 359)	415 (355; 469)	0,001

При оценке лабораторных показателей было выявлено, что помимо возраста, уровни как sgp130, так и NT-proBNP, были статистически значимо выше у больных III ФК (таблица 6).

Далее мы провели логистический регрессионный анализ с включением в модель показателей, которые или статистически значимо различались между группами, или имели клиническое значение. Данный анализ подтвердил достоверно значимую связь между уровнями sgp130 и выраженностью симптоматики заболевания (ОШ=1.019 (ДИ 1,006-1,0031)), p=0.003 (таблица 7).

Таблица 7 – Коэффициенты логистической регрессии для модели прогнозирования ФК СН

Параметр	Коэффициент В	95% ДИ	p
Пол	17,046	0,460-630,959	0,124
Возраст	1,134	1,008-1,276	0,036
ИБС	0,498	0,87-2,853	0,434
АГ	1,868	0,258-13,546	0,536
ФВЛЖ	1,007	0,893-1,135	0,909
Диаст. дисфункция	4,723	0,634-35,162	0,130
NT-proBNP	1,001	0,999-1,002	0,417
Креатинин	0,995	0,961-1,031	0,785
sgp130	1,019	1,006-1,0031	0,003

Также мы провели корреляционный анализ, выявивший достоверную прямую связь между концентрациями NT-proBNP и sgp130 [$r=0,324$; $p=0,011$].

Таким образом, благодаря установленной взаимосвязи между sgp130 и NT-proBNP возможно рассмотрение sgp130 в качестве дополнительного маркера выраженности симптомов ХСН в дополнение к NT-proBNP.

Далее нами были разработаны решающие правила стратификации больных хронической сердечной недостаточностью II и III ФК.

Для разработки решающего правила было проведено сравнение исследуемых переменных, которое выявило в группах II ФК ХСН и III ФК ХСН статистически значимо различающиеся переменные. Дополнительно, в дискриминантный анализ были включены переменные, которые имеют существенное значение в клинике (АД систолическое, АД диастолическое, уровень ИЛ-6).

В настоящем исследовании при разработке решающего правила разделения больных ХСН на ФК получены следующие линейные дискриминантные функции (ЛДФ):

Для группы больных, относящихся к III ФК ХСН ЛДФ:

$$Z1 = 0,907 \cdot X1 + 27,645 \cdot X2 + 33,546 \cdot X3 - 0,001 \cdot X4 + 0,102 \cdot X5 + 0,285 \cdot X6 + 0,464 \cdot X7 + 0,002 \cdot X8 - 115,749. \quad (1.1)$$

Для группы больных, относящихся ко II ФК ХСН ЛДФ:

$$Z2 = 0,828 \cdot X1 + 28,609 \cdot X2 + 33,643 \cdot X3 - 0,001 \cdot X4 + 0,088 \cdot X5 + 0,245 \cdot X6 + 0,558 \cdot X7 - 0,011 \cdot X8 - 109,853. \quad (1.2)$$

(где X1 – X8 – переменные, расшифровка которых представлена в таблице (таблица 16);

Z1 – первая дискриминантная функция; Z2 – вторая дискриминантная функция).

Таблица 8 – Коэффициенты линейных дискриминантных функций для больных ХСН II и III ФК

Наименование переменной		Функциональный класс	
Используемое в ЛДФ	Расшифровка	II	III
X1	Возраст	0,828	0,907
X2	Этиология ХСН	28,609	27,645
X3	ИБС	33,643	33,546
X4	NT-proBNP	-0,001	-0,001
X5	sgp130	0,088	0,102
X6	АД систолическое	0,245	0,285
X7	АД диастолическое	0,558	0,464
X8	ИЛ-6	-0,011	0,002
C	Константа	-109,853	-115,749

Качество дискриминантной функции было проверено на обучающей выборке и методом скользящего экзамена. Результаты представлены в таблицах 9 и 10.

Таблица 9 – Результаты классификации на обучающей выборке

Показатель	ФК	Предсказанная принадлежность к группе		Итого
		II	III	
Количество, абс.	II	15	5	20
	III	9	32	41
Количество, %	II	75	25	100
	III	22	78	100

Примечание: 77% исходных сгруппированных наблюдений правильно классифицировано.

Таблица 10 – Результаты классификации методом скользящего экзамена

Показатель	ФК	Предсказанная принадлежность к группе		Итого
		II	III	
Количество, абс.	II	14	6	20
	III	11	30	41
Количество, %	II	70	30	100
	III	26,8	73,2	100

Примечание: 72,1% перекрестно проверенных сгруппированных наблюдений правильно классифицировано.

Принцип работы полученного решающего правила следующий: предикторные переменные пациента подставляются в функцию $Z1$ и $Z2$ ((1.1) и (1.2)). Далее полученные значения $Z1$ и $Z2$ сравниваются. Если $Z1 \geq Z2$, то пациента следует относить к III ФК ХСН, если $Z1 < Z2$, то – к II ФК ХСН.

При использовании скользящего экзамена чувствительность метода составляла 73,2%, а специфичность 70%.

Для оценки качества полученной модели был проведен ROC- анализ (рисунок 4).

Для построения ROC-кривой была создана новая переменная $Z = Z1 - Z2$.

Для определения точки отсечения было выбрано требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности. Точка отсечения = 0,07438, которой соответствует чувствительность, равная 0,756 (75,6%), и специфичность – 0,85 (85%). Таким образом, если $Z \geq 0,07438$, то данного пациента следует относить к III ФК ХСН, если же $Z < 0,07438$, то к II ФК ХСН. $AUC = 0,879 \pm 0,045$, что соответствует очень хорошему (0,8–0,9) качеству полученной модели (рисунок 4).

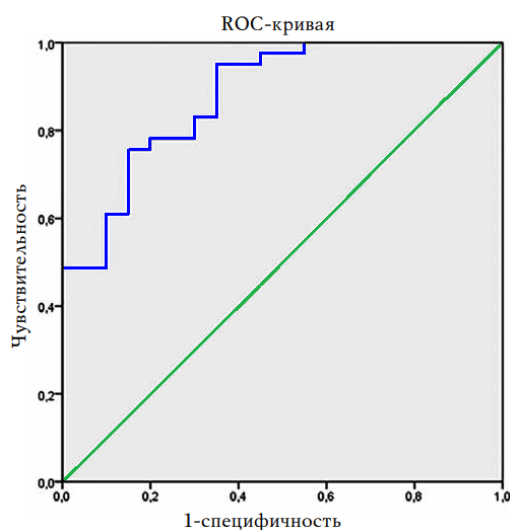


Рисунок 4 – График ROC-кривой для оценки качества разработанной модели по разделению больных на II и III ФК

Перспективное наблюдательное исследование цитокинового профиля у пациентов с острой декомпенсацией ХСН

Для третьего этапа нашей работы мы отобрали 110 пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. С целью нивелирования воздействия внешних факторов на показатели концентрации исследуемых цитокинов в исследование включались больные, которые получали все три рекомендованных на момент проведения исследования группы препаратов.

Связь концентраций ИЛ-6 и его рецепторного комплекса с этиологией ХСН

На первоначальном этапе все пациенты были разделены на три условные группы:

- 1- Группа больных с сердечной недостаточностью на фоне сохранной ФВЛЖ (СНсФВ) – 32 человека.
- 2- Группа больных со сниженной ФВЛЖ неишемического генеза (СНнФВ неишемического генеза) – 35 человек.
- 3- Группа больных с сердечной недостаточностью со сниженной ФВЛЖ ишемического генеза (СНнФВ ишемического генеза) – 43 человека.

При сравнении групп было выявлено, что в группе СНнФВ неишемического генеза медиана возраста была достоверно ниже, чем в других группах ($p < 0,05$). Также в группе СНнФВ неишемического генеза была отмечена более высокая СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ ($p < 0,05$), что можно объяснить более низким возрастом в данной группе.

Систолическое АД, как и индекс массы тела (ИМТ) были статистически значимо выше в группе СНсФВ ($p < 0,05$).

Из лабораторных показателей статистически значимое различие отмечалось в уровнях ВНР, который был значимо ниже в группе СНсФВ ($p < 0,05$).

При сравнении цитокиновых профилей между группами выявлено, что уровень ИЛ-6 был достоверно выше в крови у пациентов с СНнФВ ишемического генеза при сравнении с СНсФВ ($p < 0,05$), и не различался между группами со сниженной ФВЛЖ (таблица 11).

Таблица 11 – Сравнение цитокиновых профилей больных с ОДСН, разделенных на группы в зависимости от этиологии

Показатель	Группа			p
	СНсФВ	СНнФВ неишемического генеза	СНнФВ ишемического генеза	
ИЛ-6 пг/мл	6,35 (3,57; 10,89)	9,24 (4,6; 17,89)	9,46 (7,23; 15,54)	p<0,05
pИЛ-6P нг/мл	61,30(45,35; 77,34)	62,73 (43,63; 80,62)	57,29 (49,62; 66,57)	p>0,05
sgp130 нг/мл	498,50 (415,29; 630,44)	557,04 (481,91; 609,16)	524,96 (421,25; 634,57)	p>0,05
ИЛ-6(2) пг/мл	5,86 (4,4; 7,29)	5,46 (4,23; 7,6)	5,31 (3,35; 8,75)	p>0,05
sgp130(2) нг/мл	385,35 (348,2; 515,36)	448,55 (343,54; 553,11)	447,67 (370,76; 548,63)	p>0,05
pИЛ-6P(2)	70,81 (57,74; 82,17)	69,69 (55,61; 78,7)	63,49 (54,47; 71,54)	p>0,05

Связь концентраций ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса с выраженностью симптомов ХСН

На момент госпитализации все больные согласно классификации NYHA были разделены на функциональные классы. Так ко II ФК относились 21 человек, к III ФК 72 человека, а 17 человек относились к IV ФК.

При сравнении групп, у пациентов II ФК был выявлен более молодой возраст, а также более высокое систолическое АД ($p < 0,05$). Фильтрационная функция почек также зависела от тяжести ХСН и была достоверно лучше у больных более низкого ФК в сравнении с более высоким ФК ($p < 0,05$). Уровень ВНР также ожидаемо напрямую зависел от тяжести ХСН и был достоверно выше у больных более высокого ФК ($p < 0,05$).

При изучении цитокинового профиля групп был выявлен достоверно более высокий уровень как ИЛ-6, так и sgp130 у пациентов более высокого ФК ($p < 0,05$). При этом концентрация pИЛ-6P достоверно между группами не различалась (таблица 12).

Отдельно стоит отметить, что концентрация всех трех компонентов (ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса) через 12 месяцев после поступления в стационар между группами не отличалась. Это дает нам возможность предположить, что ИЛ-6 является важным звеном в патогенетической цепи декомпенсации ХСН, так как во второй точке (через 12 месяцев) подавляющее большинство больных на момент забора крови находились в стадии компенсации ХСН.

Таблица 12 – Сравнение цитокиновых профилей больных с ОДСН, разделенных на группы в зависимости от функциональных классов

Показатель	ФК по NYHA			p
	II ФК	III ФК	IV ФК	
ИЛ-6 пг/мл	6,56 (3,66;8,26)	8,88 (3,76;15,42)	10,47 (9,0;18,94)	p<0,05
pИЛ-6P нг/мл	56,61 (44,35;67,66)	58,99 (49,3; 78,82)	60,73 (37,85;85,03)	p>0,05
sgp130 нг/мл	429,55 (371,29;497,87)	543,13 (450,08; 626,88)	626,07 (521,16;738,94)	p<0,05
ИЛ-6(2) пг/мл	5,86 (4,64;8,01)	5,51 (3,52; 7,37)	7,76 (3,1;9,09)	p>0,05
sgp130(2) нг/мл	483,18 (340,39; 582,04)	425,13 (352,22;528,25)	519,07 (423,43; 754,08)	p>0,05
pИЛ-6P(2)	63,56 (49,59; 70,6)	69,23(58,13; 79,51)	54,54 (49,76; 71,54)	p>0,05

Связь концентраций компонентов семейства ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса с уровнем ФВЛЖ

На следующем этапе мы изучали цитокиновый профиль больных, разделенных на две группы в зависимости от значения ФВЛЖ. Было выявлено, что уровень ИМТ оказались достоверно выше у пациентов с сохранной ФВЛЖ ($p < 0,05$).

Уровень некоторых лабораторных показателей также различался между группами. В частности, уровень общего билирубина и BNP был достоверно выше у больных с СНнФВЛЖ (медиана: 28.35 ИКР: 22-38.2 vs 18.5 ИКР: 15.35-21.75 ммоль/л; медиана: 971.84 ИКР: 582.95-2004.85 vs 412.7 ИКР: 146.4-602.6 пг/мл для уровней общего билирубина и BNP соответственно. $p < 0,05$) (таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение цитокиновых профилей больных с ОДСН, разделенных на группы в зависимости от уровня ФВЛЖ

Показатель	ФВЛЖ		p
	ФВЛЖ>50% (n=32)	ФВЛЖ<40% (n=78)	
ИЛ-6 пг/мл	6,35 (3,57;10,89)	9,46 (5,25;15,7)	p<0,05
pИЛ-6P нг/мл	61,30 (45,35; 77,34)	57,82 (47,7; 79,71)	p>0,05
sgp130 нг/мл	498,50 (415,29;630,44)	543,46 (455,96; 634,29)	p>0,05
ИЛ-6(2) пг/мл	5,86 (4,4;7,29)	5,36 (3,35;8,35)	p>0,05
sgp130(2) нг/мл	385,35 (348,2;515,36)	448,06 (357,74;550,67)	p>0,05
pИЛ-6P(2)	70,81 (57,74; 82,17)	65,75 (54,84;75,39)	p>0,05

При сравнении цитокиновых профилей был выявлен достоверно более высокий уровень ИЛ-6 в группе СНнФВЛЖ (медиана: 9.46 ИКР: 5.25-15.70 vs 6.35 ИКР 3.57-10.89 пг/мл, $p < 0.05$). Отдельно стоит отметить, что данная разница нивелировалась через 12 месяцев после включения в исследование (таблица 13).

Результаты регрессионного анализа также подтвердили данную теорию.

Таблица 14 – Коэффициенты однофакторного логистического регрессионного анализа для ИЛ-6 и ФВЛЖ

Тест	Коэффициент В	p
ИЛ-6 пг/мл	0,07	0,04

Для оценки диагностической значимости данной модели мы провели ROC-анализ. По результатам анализа площадь под кривой составила 0,637 [0,522;0,751]. Чувствительность модели составила 71,2%, специфичность 59,4% $p < 0,05$ (рисунок 5).

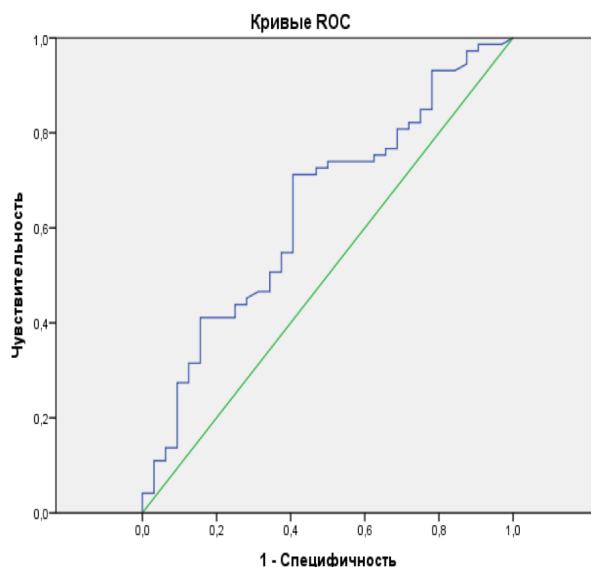


Рисунок 5 – График ROC-кривой оценки качества модели

Возможность прогнозирования фракции выброса у пациентов с сердечной недостаточностью на основании логистического регрессионного анализа

Для определения прогностической значимости отдельных клинических и лабораторных показателей мы провели логистический регрессионный анализ. Ввиду большого количества изученных переменных предложенная нами модель состояла из 7 ступеней (таблица 15).

Таблица 15 – Классификационная таблица множественной регрессионной модели

			Предсказательная значимость		
			ФВЛЖ		Процент корректных
			>50% (n=32)	<40% (n=78)	
Шаг 1	ФВЛЖ	>50%	22	3	88,0
		<40%	4	46	92,0
	Общий процент				90,7
Шаг 2	ФВЛЖ	>50%	22	3	88,0
		<40%	4	46	92,0
	Общий процент				90,7
Шаг 3	ФВЛЖ	>50%	21	4	84,0
		<40%	3	47	94,0
	Общий процент				90,7
Шаг 4	ФВЛЖ	>50%	21	4	84,0
		<40%	3	47	94,0
	Общий процент				90,7
Шаг 5	ФВЛЖ	>50%	21	4	84,0
		<40%	3	47	94,0
	Общий процент				90,7

Шаг 6	ФВЛЖ	>50%	21	4	84,0
		<40%	3	47	94,0
	Общий процент				
Шаг 7	ФВЛЖ	>50%	20	5	80,0
		<40%	3	47	94,0
	Общий процент				

с. *Разделяющее значение = 0,500*

Предложенная нами регрессионная модель обладает высоким предсказательным потенциалом. Исходя из нее мы можем прогнозировать сниженную ФВЛЖ в 94% случаев. Помимо этого, в 80% случаев мы можем прогнозировать сохранную ФВЛЖ у данных пациентов (таблица 15). Коэффициенты логистической регрессии представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Коэффициенты логистической регрессии для расчета ФВЛЖ

Тест	Коэффициент В	р
Концентрация sgr130 при поступлении в стационар	-0,014	0,032
Разность концентраций ИЛ-6 в 2-х точках	0,327	0,016
Уровень BNP	0,007	0,004
Уровень общего белка в крови	0,144	0,184
Возраст	-0,262	0,001
Диастолическое АД	-0,135	0,008
Разность концентраций sgr130 в 2-х точках	0,004	0,008
Константа (коэффициент регрессии α)	69,79	0,069

Для оценки диагностической значимости модели мы провели ROC-анализ. По результатам анализа площадь под кривой составила 0,931 [0,877;0,985], что говорит о высокой диагностической значимости нашей модели. Чувствительность модели составила 84,6%, специфичность 91,7% $p < 0,001$ (рисунок 6).

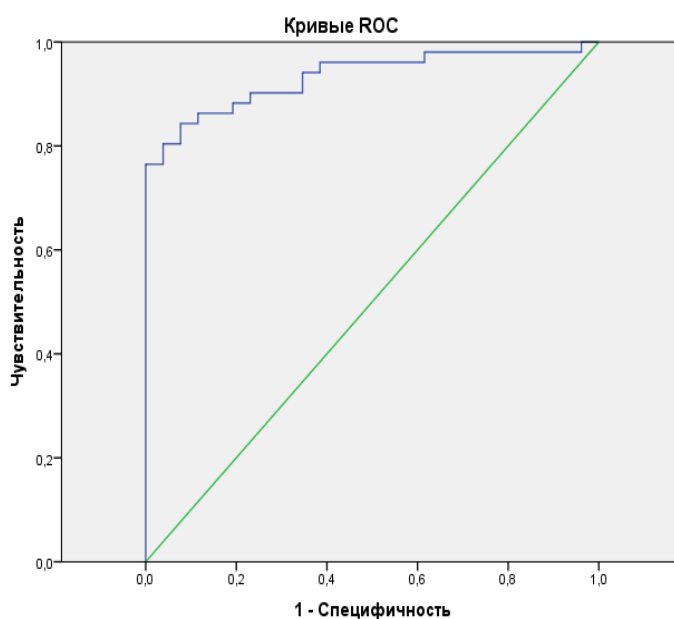


Рисунок 6 – График ROC-кривой оценки качества модели

Связь уровней компонентов ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса с клиническими исходами

За 12-ти месячный период наблюдения у 22 пациентов из 110 больных, включенных в наше исследование, определено событие первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин).

В зависимости от исходов, для проведения дальнейшего анализа мы разделили больных на две группы.

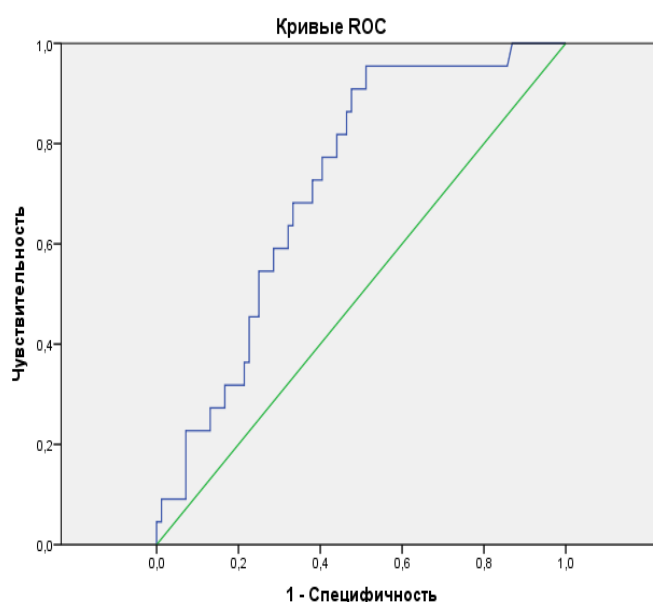
Так в группе умерших отмечалась несколько более низкая ФВЛЖ (медиана: 31 ИКР: 25-35 vs 35 ИКР: 28-50) % для умерших и живых соответственно, $p < 0,05$). По остальным клиническим характеристикам группы были сопоставимы.

При изучении цитокинового профиля был выявлен более высокий уровень sgp130 в группе умерших (медиана: 605,46 ИКР: 537,74-692,16 vs 517,66 ИКР: 421,25-605,92 нг/мл, $p < 0,05$) (таблица 17).

Таблица 17 – Цитокиновые профили больных с ОДСН, разделенных на группы в зависимости от исходов

Показатель	Исходы		
	Умершие (n=22)	Живые (n=88)	p
ИЛ-6 пг/мл	9,59 (8,0;17,26)	8,26 (3,66; 14,61)	p>0,05
pИЛ-6Р нг/мл	64,60 (51,69; 85,81)	57,29 (46,34;73,31)	p>0,05
sgp130 нг/мл	605,46 (537,74; 692,16)	517,66 (421,25; 605,92)	p<0,05

Для определения точки отсечения было выбрано требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности. Cut off = 506,82 нг/мл, которой соответствует чувствительность равная 0,955 (95,5%), и специфичность – 0,488 (48,8%). Таким образом, увеличение концентрации sgp130 $\geq 506,82$ нг/мл ассоциировалось с неблагоприятным исходом (отношение шансов (ОШ) (смерти от сердечно-сосудистых причин составляет) 19 (95% ДИ 12,23-29,48, $p < 0,05$)) (рисунок 7).



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 7 – График ROC-кривой оценки качества модели прогнозирования исходов у пациентов с ОДСН

Изменение концентрации интерлейкина-6 и компонентов его рецепторного комплекса в динамике

На заключительном этапе мы произвели оценку динамики уровней ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса у всех пациентов. Так было выявлено, что в динамике (через 12 месяцев после поступления в стационар по поводу ОДСН) у всей выборки отмечалось достоверное изменение уровней всех трех компонентов.

Было отмечено снижение уровня ИЛ-6 (медиана: 8,58 ИКР: 4,62 - 15,11 vs 5,59 ИКР: 3,71 - 7,64 пг/мл, $p < 0,05$) и уровня sgp130 (медиана: 527,75 ИКР: 439,78 - 634,07 vs 440,47 ИКР: 353,59 - 548,42 нг/мл, $p < 0,05$). В то же время отмечалось повышение уровня рИЛ-6Р в динамике (медиана: 58,3 ИКР: 46,46 - 79,04 vs 67,77 ИКР: 55,03 - 78,64 нг/мл, $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Основной причиной прогрессирования и декомпенсации ХСН явилась низкая приверженность к терапии (50,38% случаев). Ни один больной, госпитализированный в стационар, не получал одновременно все рекомендованные препараты в целевых дозах. У подавляющего большинства больных (62,96%), госпитализированных с ОДСН, отмечалось нормальное или повышенное артериальное давление (САД более 120 мм. рт. ст.). Фибрилляция предсердий (62,43%) и сахарный диабет 2-го типа (47,44%) являлись наиболее частыми сочетанными заболеваниями у пациентов, госпитализированных в стационар с острой декомпенсацией ХСН.

2. При определении уровней ИЛ-6 и компонентов его растворимого рецепторного комплекса (рИЛ-6Р, sgp130) был отмечен значимо более высокий уровень всех изучаемых компонентов в крови больных с ОДСН в сравнении со здоровыми людьми (Δ -0,89 пг/мл, $p=0,0037$ для ИЛ-6; Δ -4,42 нг/мл, $p=0,04$ для рИЛ-6Р; Δ -47,48 нг/мл, $p=0,007$ для sgp130 соответственно). При сравнении между группами, сформированными в зависимости от этиологии ХСН достоверной связи между уровнями изучаемых компонентов (ИЛ-6, рИЛ-6Р и sgp130) и этиологией ОДСН выявлено не было.

3. Уровень ИЛ-6 и компонентов его растворимого рецепторного комплекса (рИЛ-6Р, sgp130), включенные в линейно-дискриминантные функции, позволяют проводить дифференциальную диагностику этиологии СН (ИБС/АГ - чувствительность 94,7%, специфичность 100%; АГ/ДКМП - чувствительность 69,2%, специфичность 94,7%; ИБС/ДКМП - чувствительность 84,6%, специфичность 86,2%), а также функционального класса (II/III ФК по NYHA чувствительность 75,6%, специфичность 85%).

4. При изучении параметров цитокинового профиля в динамике было выявлено, что уровни ИЛ-6 и sgp130 снижаются (Δ -2,99 пг/мл, $p < 0,05$ для ИЛ-6; Δ -82,23 нг/мл, $p < 0,05$ для sgp130 соответственно), а уровень рИЛ-6Р увеличивается (Δ -9,47 нг/мл, $p < 0,05$ для рИЛ-6Р;), что демонстрирует важную роль ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса в патогенезе декомпенсации СН.

5. При изучении связи ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса с исходами больных была выявлена достоверная связь между повышением уровня sgp130 и летальными исходами ($p < 0,05$). При проведении ROC-анализа показано, что при концентрации в крови sgp130 выше отрезного значения (506,82 нг/мл), отмечается значительно более высокий риск неблагоприятного исхода у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОШ=19, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Строгий контроль соблюдения режима лекарственной терапии ХСН является важнейшим фактором профилактики декомпенсации ХСН.

2. Параметры растворимого рецепторного комплекса (pИЛ-6Р, sgp130) ИЛ-6, определяемые в момент госпитализации пациентов с ОДСН, могут использоваться в качестве способа определения основной этиологии ХСН.

3. Оценка концентраций ИЛ-6, pИЛ-6Р, sgp130 у пациентов с ОДСН может служить способом выявления группы пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов и необходимости коррекций назначаемой фармакотерапии.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Самойлова, Е. В. Циркулирующий гликопротеин 130 у пациентов с различной степенью выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности / Е. В. Самойлова, **Д. Р. Миндзаев**, Д. А. Чепурнова и др. // Кардиологический вестник. – 2019. – № 3. – С. 57–61.
2. Самойлова, Е. В. Sgp130 и выраженность симптомов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. В. Самойлова, **Д. Р. Миндзаев**, С. Н. Насонова и др. // Кардиологический вестник. – 2020. – Т. 15, № 5. – С. 67.
3. Самойлова, Е. В. Решающее правило для стратификации больных хронической сердечной недостаточностью II и III функционального класса / Е. В. Самойлова, М. А. Фатова, **Д. Р. Миндзаев** и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – № 19 (1). – С. 101–107.
4. Самойлова, Е. В. Разделение пациентов с хронической сердечной недостаточностью по группам в зависимости от этиологии заболевания / Е. В. Самойлова, М. А. Фатова, **Д. Р. Миндзаев** и др. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10. № 1. – С. 6–15.
5. Насонова, С. Н. Значимость мочевой кислоты для клинических исходов у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / С. Н. Насонова, А. Е. Лаптева, **Д. Р. Миндзаев** и др. // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 9. – С. 1066–1072.
6. Коротаева, А. А. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы / А. А. Коротаева, Е. В. Самойлова, **Д. Р. Миндзаев** и др. // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. № 11. – С. 1389–1394.
7. Способ определения этиологии хронической сердечной недостаточности: пат. 2748529 Рос. Федерация: МПК А 61 В 5/00, А 61 В 5/021, G 01 N 33/48 / Самойлова Е. В., Фатова М. А., **Миндзаев Д. Р.** и др.; заявитель и патентообладатель Нац. мед. исслед. центр кардиологии. – № 2020128963; заявл. 01.09.20; опубл. 26.05.21.
8. Коротаева, А. А. Динамика уровней интерлейкина 6, его растворимого рецептора и растворимого гликопротеина 130 при хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной и низкой фракцией выброса / А. А. Коротаева, Е. В. Самойлова, **Д. Р. Миндзаев** и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 174, № 11. – С. 628–632.
9. **Миндзаев, Д. Р.** Динамика уровней интерлейкина-6, его растворимого рецептора и растворимого гликопротеина-130 у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / **Д. Р. Миндзаев**, Е. В. Самойлова, И. В. Жиров и др. // Кардиологический вестник. – 2021. – № 16 (2–2). – С. 5–187.
10. Самойлова, Е. В. Прогностическое значение компонентов транс-сигнального пути интерлейкина-6 при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности / Е. В. Самойлова, **Д. Р. Миндзаев**, И. В. Жиров и др. // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17, № 2–2. – С. 87–88.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония	рИЛ-6Р – растворимый рецептор интерлейкина-6
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов	САД – систолическое артериальное давление
АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор	СД – сахарный диабет
БАБ – бета-адреноблокаторы	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II	СН – сердечная недостаточность
ДИ – доверительный интервал	СНнФВЛЖ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия	СНсФВЛЖ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ФК – функциональный класс
ИКР – интерквартильный размах	ФП – фибрилляция предсердий
ИЛ-6 – интерлейкин-6	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЛДФ – линейная дискриминантная функция	ЧСС – частота сердечных сокращений
ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности	NT-proBNP – N-терминальный участок мозгового натрийуретического пептида
ОШ – отношение шансов	

Миндзаев Дзамболат Роланович (Российская Федерация)

Профиль провоспалительных цитокинов у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности различной этиологии

В диссертационной работе продемонстрирована важная роль ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса (pИЛ-6Р, sgp130) в патогенезе острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. По данным анализов крови был выявлен значимо более высокий уровень всех изучаемых компонентов в крови больных с ОДСН в сравнении со здоровыми людьми. При изучении данных показателей в динамике (исходно, при поступлении в стационар по поводу ОДСН и через 12 месяцев после госпитализации) отмечалось снижение уровней ИЛ-6 и sgp130 и повышение уровня pИЛ-6Р, что свидетельствует о наибольшей активности данного цитокина в период декомпенсации ХСН.

По результатам данной работы были разработаны решающие правила, включающие в себя уровни ИЛ-6 и компонентов его растворимого рецепторного комплекса (pИЛ-6Р, sgp130), позволяющие проводить дифференциальную диагностику этиологии ОДСН и функционального класса ХСН. Также в данной работе, при изучении связи ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса с исходами больных была выявлена достоверная связь между повышением уровня sgp130 и летальными исходами.

Dzambolat Mindzaev (Russian Federation)

The profile of proinflammatory cytokines in patients with decompensated heart failure of various etiologies

The thesis demonstrates the important role of IL-6 and its receptor complex components (rIL-6P, sgp130) in the pathogenesis of acute decompensation of chronic heart failure. According to blood tests, in comparison with healthy people a significantly higher level of all the studied components in the blood of patients with CHF was revealed. While studying these indicators in dynamics (initially, upon admission to the hospital for CHF and 12 months after hospitalization), there was a decrease in the levels of IL-6 and sgp130 and an increase in the level of sIL-6R, which indicates the greatest activity of the mentioned cytokine during the decompensation of CHF.

Based on the results of this work, definition rules were developed, including the levels of IL-6 and the components of its soluble receptor complex (sIL-6R, sgp130), which allow differential diagnosis of the etiology of CHF and the functional class of CHF. While studying the relationship of IL-6 and the components of its receptor complex with outcomes in patients a significant association between the increase of the level of sgp130 and deaths was detached.