

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И.ЧАЗОВА»

На правах рукописи

Миндзаев Дзамболат Роланович

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

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Жиров Игорь Витальевич

Научный консультант:

Доктор биологических наук

Коротаева Александра Алексеевна

Москва, 2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Определение сердечной недостаточности.....	12
1.2 Эпидемиология сердечной недостаточности	13
1.3 Теории патогенеза сердечной недостаточности	14
1.4 Воспалительная теория патогенеза сердечной недостаточности.....	16
1.5 Цитокины: определение, классификация, функции	18
1.6 Противовоспалительная терапия в лечении сердечной недостаточности	20
1.7 Роль интерлейкина-6 в патогенезе сердечной недостаточности.....	26
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	37
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
2.1 Расчет выборки для проспективной части исследования	39
2.1.1 Выбор формулы и переменных формулы	39
2.2 Этическая экспертиза.....	41
2.3 Дизайн исследования	41
2.4 Методы обследования.....	50
2.4.1 Общеклиническое обследование.....	50
2.4.2 Электрокардиография.....	50
2.4.3 Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.....	51
2.4.4 Эхокардиография	52
2.4.5 Мониторирование суточного АД	52
2.4.6 Коронароангиография	52
2.4.7 Рентгенография органов грудной клетки	53
2.5 Биохимические методы исследования	54
2.6 Иммуноферментный анализ.....	54
2.7 Методы и алгоритмы статистической обработки	56
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ПИЛОТНОЕ	

ИССЛЕДОВАНИЕ	58
3.1 Ретроспективный эпидемиологический анализ	58
3.2 Клинико-демографический анализ факторов причины декомпенсации хронической сердечной недостаточности, явившихся причиной госпитализации в стационар.....	64
3.3 Клинико-эпидемиологический анализ данных пациентов в зависимости от уровня систолического артериального давления.....	67
3.4 Пилотное проспективное исследование цитокинового профиля у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	70
3.5 Решающие правила разделения пациентов с сердечной недостаточностью на группы в зависимости от этиологии.....	73
3.6 Решающее правило для стратификации больных хронической сердечной недостаточностью II и III функционального класса.....	78
ГЛАВА 4 ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	87
4.1 Связь концентраций интерлейкина-6 и его рецепторного комплекса с этиологией хронической сердечной недостаточности	88
4.2 Связь концентраций интерлейкина-6 и компонентов его рецепторного комплекса с выраженностью симптомов хронической сердечной недостаточности	92
4.3 Связь концентрации интерлейкина-6 и компонентов его рецепторного комплекса с уровнем фракции выброса левого желудочка	95
4.4 Возможность прогнозирования фракции выброса левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью на основании логистического регрессионного анализа.....	99
4.5 Связь уровней компонентов интерлейкина-6 и компонентов его рецепторного комплекса с клиническими исходами	102
4.6 Изменение концентрации интерлейкина-6 и компонентов его рецепторного комплекса в динамике.....	104

ОБСУЖДЕНИЕ	106
ВЫВОДЫ	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время, сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать первое место в списке причин заболеваемости, инвалидизации и смертности среди населения 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 проведённым эпидемиологическим исследованиям, на сегодняшний день 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, включённый в данное исследование, не дожил до этапа сбора девятилетних данных. Также, согласно результатам крупного когортного шотландского исследования, прогноз больных с ХСН зачастую оказывается хуже, чем у больных, страдающих различными видами онкологических заболеваний [1, 2].

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

Таким образом, сердечная недостаточность является одной из наиболее тяжёлых нозологий всего здравоохранения.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на высокую актуальность проблемы сердечной недостаточности, на сегодняшний день отсутствуют специфические медикаментозные препараты, улучшающие прогноз пациентов с ОДХСН. 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 СН.

Нейрогормональная концепция патогенеза ХСН позволила открыть целый ряд препаратов, улучшающих прогноз пациентов со стабильной ХСН со сниженной ФВЛЖ. Однако коррекция гормонального статуса больных с декомпенсированной СН и СН с сохранённой ФВЛЖ не улучшает прогноз. Всё это говорит о том, что данная концепция, к сожалению, не может в полной мере объяснить патогенез ХСН.

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

На сегодняшний день проведено множество исследований, продемонстрировавших увеличение активности медиаторов воспаления в крови пациентов с сердечной недостаточностью [7-17].

Накопленные данные показывают, что такой биомаркёр воспаления, как интерлейкин 6 (ИЛ-6), и компоненты его транс-сигнального пути передачи сигнала играют важную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, а повышенный уровень некоторых из них является показателем неблагоприятных прогнозов [18-35].

Результаты множества проведённых исследований также свидетельствуют о том, что биомаркёр воспаления, цитокин интерлейкин-6 (ИЛ-6), играет немаловажную роль в патогенезе ХСН, а повышение некоторых компонентов его рецепторного комплекса сопряжено с неблагоприятными прогнозами.

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-

6P, тем самым прерывая передачу сигнала транс-сигнальным путём. Таким образом, sgp130 является контролирующим фактором для ИЛ-6 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 транс-сигнального 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

Для достижения поставленной цели представляется необходимым решение ряда задач:

1. Провести ретроспективный клинико-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 передачи сигнала 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 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.

Практическая значимость

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 СН.
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 прогностических маркеров неблагоприятных событий (смерть от сердечно-сосудистых причин).

Методология и методы исследования

Объектом научного исследования являются пациенты с острой декомпенсацией сердечной недостаточности различной этиологии.

Предметом научного исследования являются концентрации ИЛ-6 и компоненты его рецепторного комплекса в крови у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, а также их изменения в зависимости от этиологии и тяжести сердечной недостаточности, уровня ФВЛЖ и исходов пациентов с периодом наблюдения 12 месяцев.

Методы диссертационного исследования – применение инструментальных и клинических методов оценки результатов с проведением их анализа с помощью методов статистической обработки данных. Данные статистического анализа были представлены в виде научных положений, выводов, практических рекомендаций.

Внедрение в клиническую 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».

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования обеспечена 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.

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.

Публикации

По теме диссертации получен 1 патент, опубликовано 5 статей в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus, 4 в журналах, входящих в перечень ФГАОУ ВО «Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы» / Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Материалы работы представлены на российских конференциях.

Личный вклад автора

Автор сформулировал цель и задачи исследования, провёл 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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность (далее – СН) – это клинический синдром, обусловленный нарушением структуры и/или функции сердца, приводящий к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке и характеризующийся наличием типичных симптомов (одышка, отёчность голеней и стоп, повышенная утомляемость,) и признаков (хрипы в лёгких, повышение давления в яремных венах, периферические отеки) [18, 36-42].

СН – полиэтиологичный синдром. Так, основными заболеваниями, которые в конечном итоге приводят к СН являются:

- ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- артериальная гипертензия (АГ);
- различные как наследственные, так и приобретённые кардиомиопатии;
- воспалительное поражение миокарда;
- патологии клапанов сердца;
- патологии перикарда и эндокарда;
- нарушения ритма и проводимости сердца;
- различные экстракардиальные патологии, такие как заболевания эндокринной системы, поражение почек, сепсис и т.д. [18, 36].

Острая СН (ОСН) – это жизнеугрожающее состояние, характерной чертой которого является быстрое начало или резкое ухудшение симптомов/признаков СН вплоть до развития кардиогенного шока и/или отёка лёгких, требующее неотложной госпитализации пациента и проведения интенсивных лечебных мероприятий [18, 36].

В свою очередь, ОСН принято разделять на **«de novo»**, то есть впервые выявленную сердечную недостаточность (без известного нарушения функции сердца в анамнезе) и на **острую декомпенсацию хронической сердечной**

недостаточности (ОДСН), когда происходит выраженное прогрессирование симптоматики, ранее имевшейся ХСН. Стоит отметить, что среди всех госпитализаций в связи с ОСН, на долю ОДСН приходится около 70% случаев.

1.2 Эпидемиология сердечной недостаточности

В настоящее время порядка 7-10 % взрослого населения Российской Федерации (около 8 млн человек) страдают от сердечной недостаточности, и, к сожалению, данное число продолжает увеличиваться на 1-2 человека на 1000 населения в год [9]. У каждого 6-го больного старше 65 лет с впервые выявленной одышкой будет иметься не диагностированная СН, а у пациентов старше 90 лет диагноз ХСН будет встречаться в 70% случаев [1, 43, 44].

За последние 16 лет количество больных с ХСН увеличилось более чем в 2 раза (с 7,18 млн. до 14,92 млн.). В то же время, количество пациентов с тяжёлой ХСН (III–IV ФК по NYHA) увеличилось более чем в 3 раза (с 1,76 млн. до 6,0 млн. человек).

Известно, что декомпенсация ХСН является ведущей причиной госпитализации в кардиологические стационары пациентов старшей возрастной группы. Прогноз пациентов с ХСН, к сожалению, неблагоприятен, и зачастую гораздо хуже, чем у больных с различными злокачественными образованиями (рисунок 1). Ежегодная смертность от СН составляет от 880 до 960 тысяч человек [2, 43, 45, 46, 47].

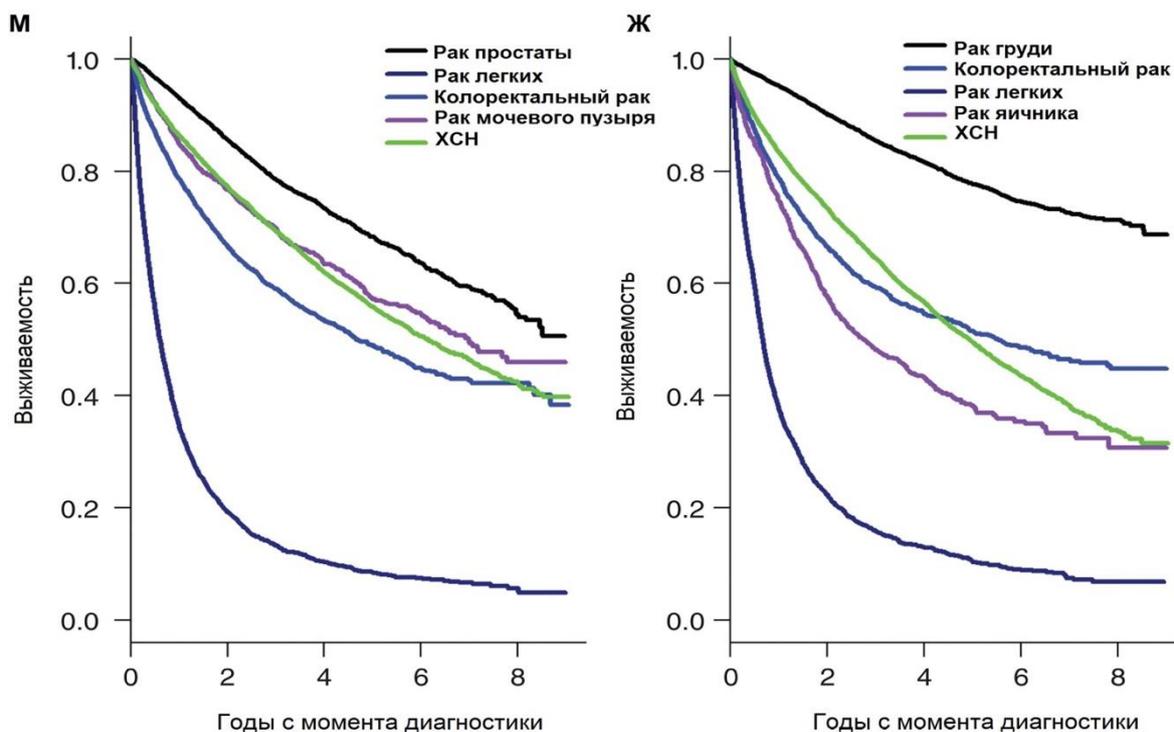


Рисунок 1 – Сравнение прогноза больных СН с онкологическими больными [2]

Являясь тяжёлым бременем здравоохранения, СН требует более детального изучения патогенеза для успешной борьбы с данным заболеванием и возможной разработкой новых терапевтических мишеней.

1.3 Теории патогенеза сердечной недостаточности

С течением времени учеными было выдвинуто множество теорий патогенеза СН.

Первой теорией патогенеза СН, предложенной учёными в 50-60-ых годах 20-ого века была кардиальная (систолическая) модель развития СН. Ведущая роль в патогенезе СН отводилась гемодинамическим расстройствам, которые были обусловлены выраженным снижением сократительной способности миокарда, а именно систолической дисфункцией [48-53].

В 60-70-ых годах была предложена кардиоренальная модель развития сердечной недостаточности. Суть модели заключалась в том, что на фоне снижения сократительной способности миокарда происходило нарушение перфузии почек и,

как следствие, задержка электролитов и воды в организме, что в конечном итоге приводило к развитию отёчного синдрома [54].

Следующей концепцией, выдвинутой в 70-80-ых годах прошлого столетия, была кардиоциркуляторная модель. Основная идея данной модели заключалась в том, что снижение сократительной способности миокарда вызывает стойкую констрикцию периферических сосудов (артерий и вен), приводящая к повышению пред- и постнагрузки, которые, в свою очередь, усугубляют как патологическое ремоделирование миокарда (прогрессирование гипертрофии и дилатации), так и снижение перфузии других органов и тканей (в том числе, и почек, что приводит к формированию отечного синдрома) [55].

Именно данная теория послужила внедрению в широкую клиническую практику периферических вазодилататоров.

Тем не менее, с течением времени стало очевидно, что связь между прогрессированием СН и состоянием насосной функции сердца не столь тесная, как полагали ранее. Именно благодаря этому в 80-90-ых годах 20-го века была создана нейрогуморальная концепция патогенеза СН. Ведущая роль в данной модели отводится гиперактивации различных нейрогормональных систем (таких как симпато-адреналовая, ренин-ангиотензин-альдостероновая, калликреин-кининовая, система натрийуретических пептидов и т.д.). Каждая из этих систем способна как самостоятельно, так и во взаимодействии с другими, принимать активное участие в патогенезе СН [55-68].

Благодаря данной модели на сегодняшний день активно используется тройная нейрогормональная блокада (бета-адреноблокаторы + ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II/ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина + антагонисты рецепторов минералокортикоидов), являющаяся краеугольным камнем лечения больных с СН со сниженной ФВЛЖ и позволяющая как продлить жизнь, так и улучшить ее качество, а также сократить число декомпенсаций СН и, как следствие, количество госпитализаций.

Однако все же очевидно, что данная концепция, также, как и предыдущие, не способна в полной мере объяснить патогенез СН. Концентрация нейрогормонов

зачастую оказывается различной в крови пациентов с СН идентичной этиологии и сопоставимыми по тяжести заболеваниями. Отсутствие препаратов, улучшающих прогноз больных с острой сердечной недостаточностью и больных с СН с сохранённой ФВЛЖ, также являются лишним доказательством этому.

1.4 Воспалительная теория патогенеза сердечной недостаточности

Общеизвестно, что в крови пациентов с СН, в особенности в острую фазу заболевания, одновременно с повышением концентрации нейrogормонов также отмечается значительное увеличение уровня медиаторов воспаления [7, 9, 10].

Воспаление – типовой патологический процесс, сформировавшийся в ходе эволюции как защитно-приспособительная реакция на воздействие флогогенных агентов, направленный на локализацию, уничтожение и удаление патогенного фактора, а также на устранение результатов его воздействия.

На сегодняшний день уже не существует никаких сомнений, что системное воспаление является важным звеном в патогенезе СН. Так, у пациентов с СН в крови отмечается значительное повышение медиаторов воспаления, что наиболее ярко коррелирует с выраженностью застойных явлений у данной категории больных [8, 11-18, 21, 27, 35, 37].

В настоящее время достоверно не известен механизм активации системной воспалительной реакции у больных с СН.

В разное время высказывались разные гипотезы, описывающие причины активации иммунного ответа у больных с СН. Одной из первых была высказана теория о «запуске» системного воспаления после проникновения эндотоксинов бактерий из просвета кишечника на фоне его отёка вследствие застоя крови по большому кругу кровообращения (рисунок 2) [69, 70-74].

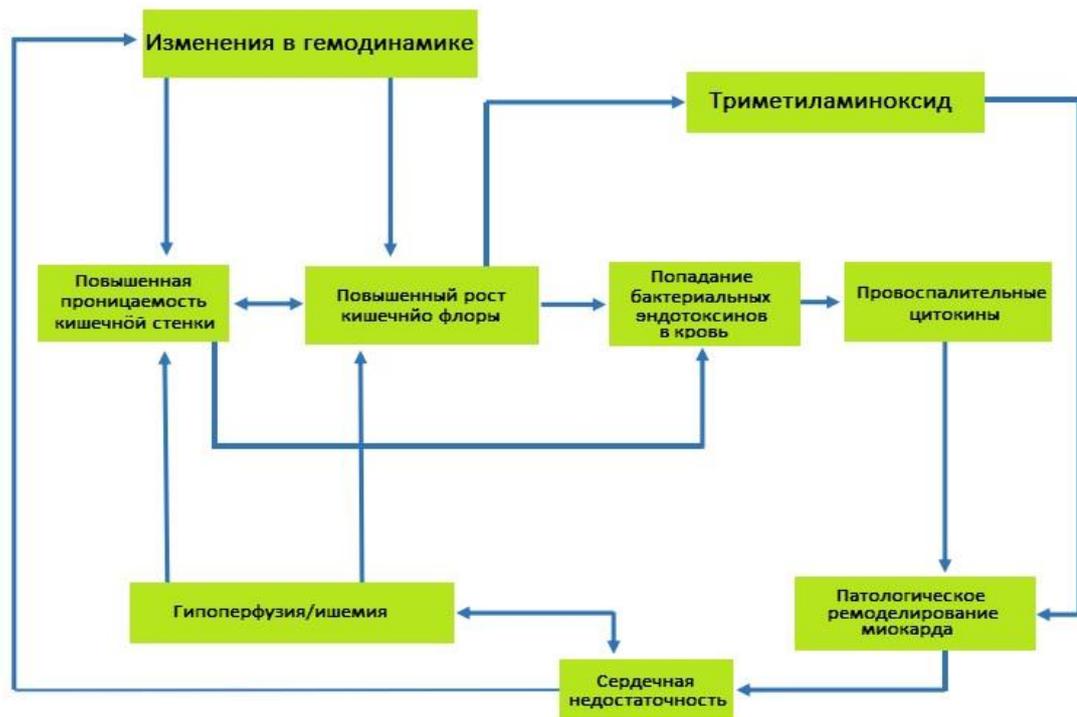


Рисунок 2 – Роль кишечника в активации воспаления у пациентов с СН [74]

Примечание: на фоне нарушения гемодинамики вследствие СН происходит ухудшение микроциркуляции кишечника, приводящее к повышению проницаемости кишечной стенки, что, в свою очередь, способствует попаданию эндотоксинов в кровь, провоцируя гиперактивацию иммунной системы, вызывая прогрессирование патологического ремоделирования миокарда, тем самым замыкая «патологический круг».

Другой версией является выработка медиаторов воспаления как периферическими тканями на фоне гипоксии вследствие недостаточного кровообращения на фоне снижения сердечного выброса, так и выделение цитокинов непосредственно из кардиомиоцитов на фоне повреждения миокарда или хронического «перенапряжения» стенок сердца (рисунок 3).

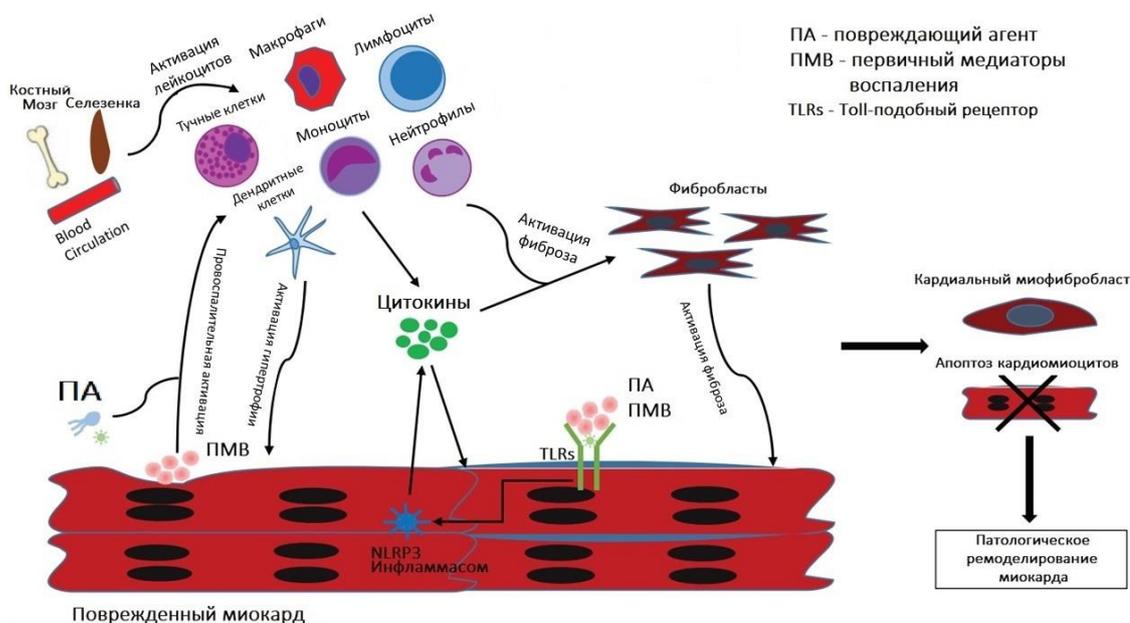


Рисунок 3 – Активация воспаления вследствие повреждения миокарда [74]

Примечание: на фоне повреждения кардиомиоцитов происходит выработка цитокинов, хемокинов и других первичных медиаторов воспаления, что приводит к «активации» иммунных клеток. Активированные иммунные клетки и цитокины воздействуют на фибробласты, а также вызывают апоптоз клеток миокарда, что в сумме способствует прогрессированию патологического ремоделирования миокарда.

Основными инструментами, с помощью которых системное воспаление вносит свой вклад в патогенез СН, являются цитокины.

1.5 Цитокины: определение, классификация, функции

Цитокины – пептидные информационные молекулы, регулирующие межклеточные и межсистемные взаимодействия, влияющие на выживаемость клеток, подавление или стимуляцию их роста, дифференцировку, апоптоз и функциональную активность, а также координирующие действия нервной, эндокринной и иммунной систем [75-80].

На сегодняшний день имеется множество классификаций цитокинов:

I. В зависимости от строения цитокины делятся на 4 группы:

1-я группа: α спиральные тяжи, делятся на две подгруппы:

- α спиральные тяжи, короткая цепь: ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-15, IFN γ , M-CSF, GM-CSF;

- α спиральные тяжи, длинная цепь: ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-11, Oncostatin M;

2-я группа: β -складчатые структуры: Семейство ФНО, ИЛ -1, TGF β ;

3-я группа: α/β - короткая цепь: Хемокины;

4-я группа: Смешанные мозаичные структуры: ИЛ -12;

II. Классификация цитокинов в зависимости от рецепторов:

Класс 1: Гемопоезиновые рецепторы- ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-9, EPO, TPO, GM-CSF, G-CSF, пролактин, гормон роста;

Класс 2: Семейство рецепторов интерферона IFN, ИЛ-10;

Класс 3: Семейство рецепторов фактора некроза опухоли – цитокины семейства ФНО;

Класс 4: Семейство рецепторов интерлейкина-1: ИЛ-1, ИЛ-18;

Суперсемейство иммуноглобулиновых рецепторов: M-CSF, c-kit, flt-3, EGF, PDGF;

Рецепторы хемокинов: Хемокины;

Другие рецепторы цитокинов: ИЛ-2, ИЛ-15, TGF β ;

III. Функциональная классификация цитокинов:

1. **Противовирусные:** интерфероны α , β , δ , κ , ω , τ ; ИЛ-28, ИЛ-29;

2. **Стимуляторы пролиферации и дифференцировки предшественников различных типов лейкоцитов:** фактор роста стволовых клеток, эритропоэтин, тромбопоэтин и т.д.;

3. **Провоспалительные, активаторы специфического иммунитета:** (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , рецепторный антагонист, ИЛ-1, ИЛ-18, фактор роста фибробластов);
4. **Провоспалительные, регуляторы апоптоза и межклеточного взаимодействия иммунокомпетентных клеток:** фактор некроза опухоли и его семейства;
5. **Иммунорегуляторы:** ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-31, онкостатин-М, кардиотропин-1 и т.д.;
6. **Регуляторы хемотаксиса:** хемокины;
7. **Иммуносупрессоры:** ИЛ-10, ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-22, ИЛ-24, ИЛ-26;
8. **Регуляторы дифференцировки Т-лимфоцитов:** ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-27;
9. **Активаторы клеточного и гуморального иммунитета:** Т-хелперы 1-го типа, Т-хелперы 1-го типа;
10. **Активаторы синтеза провоспалительных цитокинов:** ИЛ-17А, В, С, D, E, F;
11. **Регуляторы воспаления и регенерации тканей:** TGF β , Bone morphogenic proteins, Mullerian inhibitory substance [81].

Реализуя свои эффекты, цитокины способны мобилизовать нейтрофилы из костного мозга; приводить к нарушению эндотелий-зависимой дилатации артерий; снижать сократительную способность как скелетной мускулатуры, так и миокарда; регулировать апоптоз клеток (в том числе и кардиомиоцитов), а также активировать липопротеидлипазы и лактатдегидрогеназы, приводя к нарушению энергетического обмена в тканях [9].

1.6 Противовоспалительная терапия в лечении сердечной недостаточности

Известно, что уровень некоторых провоспалительных цитокинов, таких как, ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 и др., значительно повышается у больных с СН, что заставляет обратить внимание на терапевтический потенциал «антицитокинового»

лечения.

Стоит отметить, что в ряде небольших исследований, направленных на коррекцию иммунного статуса пациентов с хронической сердечной недостаточностью (далее – ХСН), были продемонстрированы положительные эффекты некоторых противовоспалительных препаратов. Так, в небольшом двойном слепом рандомизированном исследовании, включавшем 56 пациентов с ХСН со сниженной ФВЛЖ, на фоне приема талидомида (ингибитора ФНО- α), было отмечено достоверно значимое повышение ФВЛЖ и снижение конечного диастолического объема в сравнении с плацебо.

Другой ингибитор ФНО- α – пентоксифиллин – также продемонстрировал улучшение как сократительной способности миокарда, так и увеличение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией [18, 82, 83].

Стоит отметить, что выборка в данном двойном слепом исследовании также была небольшой (39 человек).

В одиночном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 71 пациента с застойной СН, назначение метотрексата (цитостатик) ассоциировалось с улучшением функционального класса и увеличением дистанции теста шестиминутной ходьбы [84].

Внутривенные инфузии очищенной плазмы крови (содержащей иммуноглобулины G) продемонстрировали улучшение ФВЛЖ в исследовании, включавшем 40 больных с СН со сниженной ФВЛЖ [18, 85].

Иммуноадсорбции аутоантител β 1-адренорецепторов также продемонстрировали свое превосходство над стандартной терапией у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией. В исследовании, включавшем в себя 34 больных, было отмечено значительное увеличение ФВЛЖ и клинического статуса больных [86].

Все эти пилотные исследования наполнили сердца ученых оптимизмом. Однако в более крупных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях ни один из данных методов не

продемонстрировал превосходства противовоспалительной терапии у пациентов с СН в сравнении со стандартным лечением [18].

Так, в исследовании АТТАСН, производилось тестирование моноклонального антитела ФНО- α – инфликсимаба. В исследование было включено 150 пациентов с тяжёлой СН (III-IV функционального класса согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)) со сниженной ФВЛЖ. По результатам рандомизации 50 больным вводился инфликсимаб в дозе 5 мг/кг, 51 пациенту в дозе 10 мг/кг, а 49 людям – плацебо. Препарат вводили при рандомизации через 2 и 6 недель после рандомизации. Период наблюдения составлял 28 недель. По результатам данного исследования не было выявлено никаких преимуществ данной терапии перед плацебо. Более того, в группе больных, которым вводился инфликсимаб в дозе 10 мг/кг был отмечен повышенный риск смерти от всех причин или госпитализации в связи с декомпенсацией СН (отношение рисков (ОР) 2,84, 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,01 до 7,97; $p = 0,043$) [18, 87].

В еще одном крупном исследовании, RENEWAL, суммарно включавшем порядка 1500 пациентов, производилась оценка эффективности другого антагониста ФНО- α – этанерцепта. Исследование также включало пациентов с СН со сниженной ФВЛЖ, II-IV ФК по NYHA. Однако результаты также оказались разочаровывающими: исследование было преждевременно остановлено в связи с отсутствием эффективности данного препарата в сравнении с плацебо (относительный риск смерти или повторной госпитализации этанерцепт/плацебо 1,1; 95% ДИ 0,91-1,33, $p = 0,33$) [88].

Общеизвестно, что статины помимо гиполипидемического свойства также обладают противовоспалительным плейотропным эффектом. В крупное исследование CORONA было включено суммарно 5011 пациентов с СН на фоне ишемической кардиомиопатии, II-IV ФК по NYHA. За первичную комбинированную точку была принята сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения. За вторичную комбинированную точку были приняты смерть от всех причин, а также

госпитализации, обусловленные сердечно сосудистыми заболеваниями. Медиана наблюдения составила 32,8 недель. По результатам исследования 692 пациента в группе розувастатина и 732 больных в группе плацебо достигли первичной конечной точки, однако данные показатели оказались статистически незначимыми (отношение рисков 0,92; 95% ДИ 0,83 – 1,02; $p = 0,12$). Смерть от всех причин также достоверно не различалась между группами (была зарегистрирована у 728 больных в группе приема розувастатина и у 759 пациентов группы плацебо соответственно) (отношение рисков, 0,95; 95% ДИ 0,86 – 1,05; $p = 0,31$). Из позитивных моментов было отмечено меньшее количество госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями в группе приёма розувастатина в сравнении с плацебо (2193 vs 2564, $p < 0,001$) [89].

В другом крупном многоцентровом исследовании (GISSI-HF), проведённом в Италии, также оценивали возможности розувастатина в лечении пациентов с СН. В исследование включались больные с СН старше 18 лет, независимо от этиологии заболевания и фракции выброса ЛЖ, II-IV ФК по NYHA. 2285 больных было включено в группу приёма розувастатина и 2289 в группу плацебо. За конечные точки были приняты сердечно-сосудистая смерть, смерть от всех причин, а также госпитализация вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам исследования достоверных различий количеств сердечно-сосудистых смертей и госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистыми заболеваниями, между группами выявлено не было (1305 пациентов в группе приема розувастатина и 1283 в группе плацебо соответственно (скорректированное отношение риска 1,01 [99% ДИ 0,908-1,112], $p = 0,903$)). Количество смертей от всех причин также достоверно между группами не различалось (657 в группе приема розувастатина и 644 в группе плацебо (скорректированное отношение риска 1,00 [95,5% ДИ 0,898-1,122], $p = 0,943$) [90].

В исследовании ОРТ-СНФ оценивали эффективность оксипуринола у больных с СН. В исследование было включено 405 пациентов с СН со сниженной ФВЛЖ, III и IV ФК по NYHA. Период наблюдения составлял 24 недели. За первичную конечную точку было принято улучшение клинического статуса

пациента, за вторичную – смерть от сердечно-сосудистых причин, смерть от всех причин, госпитализации, обусловленные сердечно-сосудистыми заболеваниями, и госпитализации от любых причин. 203 больных получали оксипуринол в дозе 600 мг в сутки, 202 пациента получали плацебо. По результатам исследования не было выявлено достоверных различий между группами как в достижении первичной ($p = 0,4211$), так и в достижении вторичной конечных точек ($p > 0,05$) [91].

В другом крупном исследовании (ACCLAIM) оценивали возможности неспецифической иммуномодуляционной терапии у пациентов с СН. В исследование было включено 2426 пациентов с СН со сниженной ФВЛЖ, II-IV ФК по NYHA. 1213 пациентов было включено в группу иммуномодуляционной терапии и 1213 пациентов в группу плацебо. За первичную конечную точку было принято время до смерти от всех причин или первой госпитализации, обусловленной сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование продолжалось до достижения 828 первичных конечных точек. Средний период наблюдения составил 10,2 месяца. За период наблюдения 399 пациентов группы иммуномодуляционной терапии и 429 больных группы плацебо достигли первичной конечной точки, однако данные различия оказались статистически незначимыми (отношение рисков 0,92; 95% ДИ 0,80 - 1,05; $p = 0,22$). Тем не менее, у больных с инфарктом миокарда в анамнезе ($n = 919$) и у пациентов с сердечной недостаточностью II ФК по NYHA ($n = 689$) иммуномодуляционная терапия была ассоциирована с 26% (отношение рисков 0,74; ДИ 0,57 - 0,95; $p = 0,02$) и 39% (отношение рисков 0,61; 95% ДИ 0,46 - 0,80; $p = 0,0003$) снижением риска достижения первичной конечной точки [92].

Таким образом, можно сделать вывод, что подобные противоречивые результаты, обусловлены нерепрезентативностью выборки, неправильно подобранной дозой препаратов, и прочими факторами.

Например, применение антагониста рецепторов ИЛ-1 – анакинры – у пациентов с СН с сохранной ФВЛЖ было ассоциировано с увеличением показателей пикового потребления кислорода (+1,2 мл/кг/мин, $p = 0,009$) [93]. Однако еще больший оптимизм вселяют результаты другого исследования,

включавшего 30 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST, в котором применение анакинры у данной категории больных снижало риск развития СН [94].

Отдельного внимания заслуживает семейство ИЛ-6.

ИЛ-6 — это белок, состоящий из 185 аминокислотных остатков, содержащий пять альфа-спиралей с вкраплениями петель различной длины и имеющий молекулярный вес равный 21 кД (рисунок 4). Как и у других цитокинов, у ИЛ-6 в зависимости от степени гликозилирования, отмечается гетерогенность по молекулярному весу [95,96].

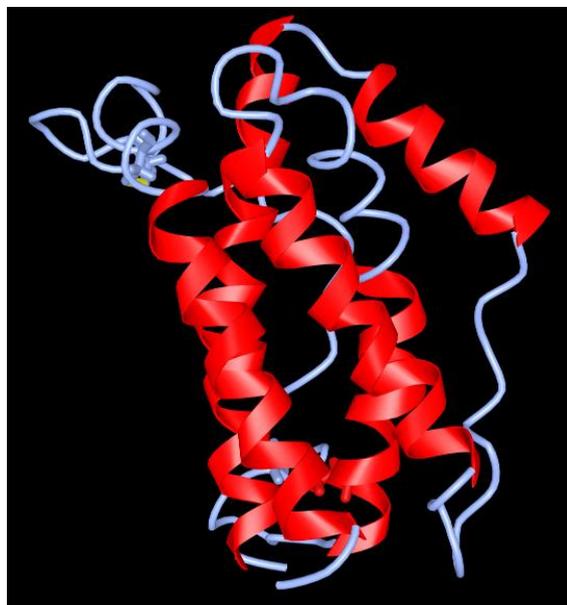


Рисунок 4 – Трёхмерная структура человеческого интерлейкина 6 [96]

1.7 Роль интерлейкина-6 в патогенезе сердечной недостаточности

ИЛ-6 – многофункциональный цитокин, синтезирующийся различными клетками (такими как, активированные Т- и В-клетки, моноциты, фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки и т.д.) и обладающий разносторонними эффектами, зависящими от пути передачи сигнала.

У данного цитокина существует большое количество мишеней. Так, ИЛ-6 стимулирует реакции гемопоэза, а также пролиферацию Т-клеток. Помимо этого, ИЛ-6 способствует экспрессии рецептора ИЛ-2 на активированных иммунocyтaх, а также индуцирует производство ИЛ-2 Т-клетками. ИЛ-6 выступает в качестве кофактора при дифференцировке В-клеток, их созревании и превращении в плазматические клетки, которые в дальнейшем синтезируют иммуноглобулины. Кроме того, данный цитокин является индуктором при дифференцировке макрофагов и остеокластов. Также ИЛ-6 выступает в качестве фактора дифференцировки мегакариоцитов, которые в дальнейшем продуцируют тромбоциты (рисунок 5) [95, 97, 98, 99].

Среди множества перечисленных функций нельзя забывать и о том, что ИЛ-6 принадлежит одна из ключевых ролей в развитии системного воспаления, ведь данный цитокин является основным медиатором острой фазы воспаления. Он стимулирует выработку гепатоцитами белков острой фазы, таких как С-реактивный белок, фибриноген, альфа-1-антитрипсин и сывороточный амилоид А (рисунок 5) [98, 100].

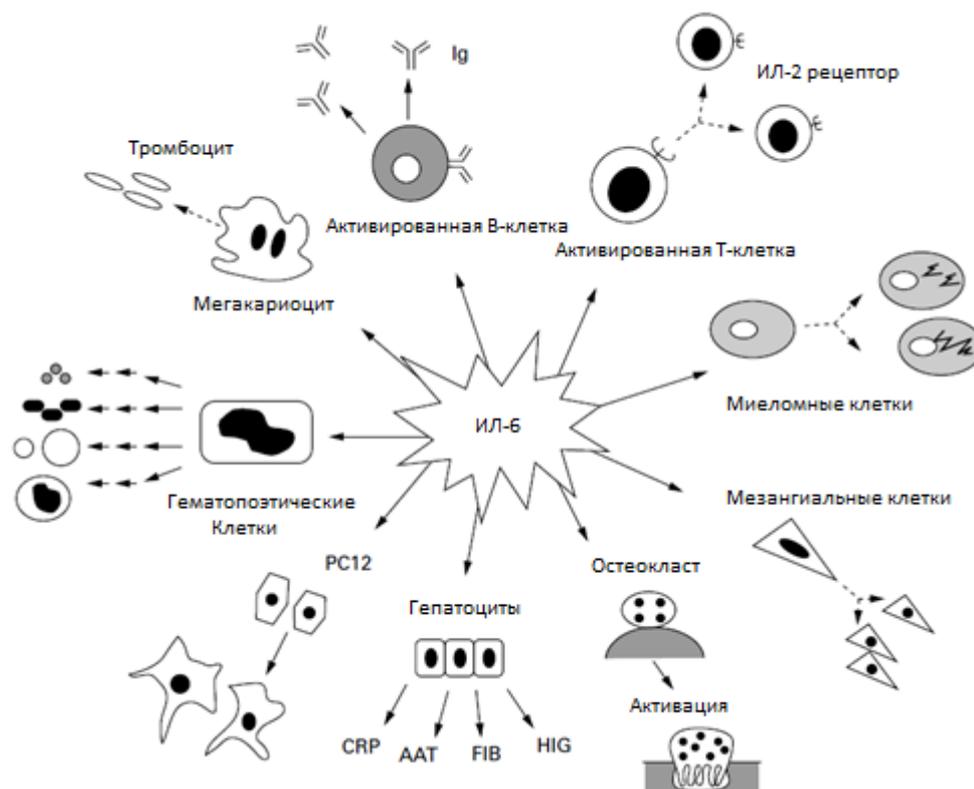


Рисунок 5 – Схематическое изображение функций ИЛ-6 [98]

Примечание: *ИЛ-6 плейотропный интерлейкин, функции которого реализуются во многих клетках и тканях организма.*

Рецептор к ИЛ-6 существует в двух формах:

1. мембраносвязанной (ИЛ-6Р), когда рецептор находится на поверхности клеток (ИЛ-6Р) и активирует противовоспалительные свойства ИЛ-6, так называемый классический путь активации;
2. растворимой (рИЛ-6Р), ассоциированной с транс-сигнальным путём передачи сигнала внутрь клетки и активирующей провоспалительные свойства ИЛ-6.

Взаимодействие ИЛ-6 с мембранным рецептором запускает классический путь передачи сигнала.

При взаимодействии данного рецептора с ИЛ-6 образуется соответствующий комплекс – ИЛ-6/ИЛ-6Р. В дальнейшем происходит

димеризация трансмембранного гликопротеина gp130, который является сигнальной субъединицей и входит в состав рецепторного комплекса, опосредующего биологическую активность ИЛ-6. Димеризация gp130 приводит к активации семейства тирозиновых протеинкиназ – JAK – которые, в свою очередь начинают фосфорилировать участки молекулы gp130 и молекулы семейства STAT, в частности, STAT1 и STAT3. После фосфорилирования, данные молекулы (STAT1 и STAT3) высвобождаются из комплекса с gp130, димеризуются и попадают в ядро.

Далее, в ядре, STAT «считывают» последовательность в регуляторных участках ДНК и запускают транскрипцию большого количества генов. Более того, активируются ингибиторы STAT-пути, такие как SOCS3 и PIAS. Происходит фосфорилирование молекулы SH-2 активированными JAK-киназами. Молекула SH-2 активирует GTPазы RAS и запускает MAPK-каскад, который контролирует клеточную пролиферацию и дифференцировку (рисунок 7 (a)) [101].

Таким образом, классический путь передачи сигнала внутрь клетки реализует противовоспалительные, физиологические и регенеративные свойства ИЛ-6. Посредством данного пути ИЛ-6 участвует в регуляции гомеостаза, влияет на клеточную регенерацию, синтез и секрецию белков острой фазы воспаления. Однако классический путь реализуется в ограниченном количестве клеток, на которых экспрессируется мембраносвязанный рецептор ИЛ-6, таких, как гепатоциты, моноциты, макрофаги и лимфоциты (рисунок 6) [18, 102, 103].

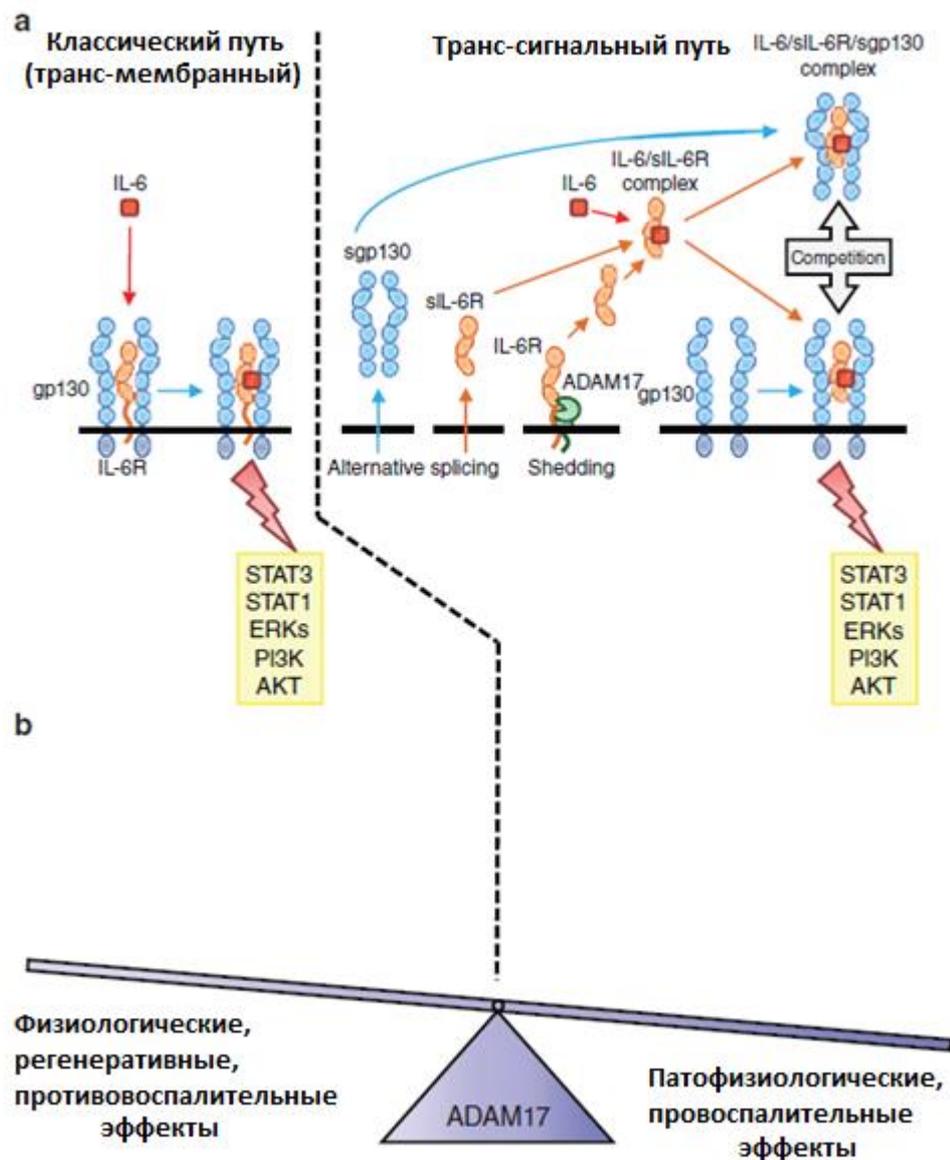


Рисунок 6 – Пути передачи сигнала ИЛ-6 (by K. Yamamoto and S. Rose-John) [103]

Примечание: ИЛ-6 опосредованный классический и транс-сигнальный (a) пути передачи сигнала внутрь клетки. (b) – физиологические, регенеративные и противовоспалительные эффекты классического пути; патофизиологические и провоспалительные эффекты транс-сигнального пути

Существует и альтернативный путь передачи сигнала – транс-сигнальный – при котором ИЛ-6 связывается с растворимой формой своего рецептора [104]. Наличие нескольких путей передачи сигнала наделяет ИЛ-6 плейотропностью, что говорит о его возможности как оказывать сходные и

перекрывающиеся эффекты на одну и ту же клетку, так и о способности одного и того же цитокина оказывать различные биологические эффекты на множество различных тканей и клеток [18, 105, 106].

Растворимый ИЛ-6Р образуется в результате альтернативного сплайсинга или действия металлопротеаз. Металлопротеазы (ADAM 17, ADAM 10, Cathepsin G или SMP) протеолитически расщепляют трансмембранный домен рецептора ИЛ-6. В результате рецептор как бы «слущивается» с поверхности клетки и образуется его растворимая форма (рисунок 6). Необходимо отметить, что рИЛ-6Р обнаружен во многих биологических жидкостях, в том числе в сыворотке крови человека, синовиальной жидкости и моче [101].

В дальнейшем рИЛ-6Р начинает циркулировать по организму, взаимодействуя с ИЛ-6, в результате чего образуется комплекс ИЛ-6/рИЛ-6Р. Данный комплекс взаимодействует с трансмембранной β -рецепторной субъединицей гликопротеина 130 (gp130), которая, в отличие от мембраносвязанного ИЛ-6 рецептора, представлена на всех типах клеток организма [101, 103].

Комплекс ИЛ-6/рИЛ-6Р вызывает гомодимеризацию gp130, и происходит дальнейшая активация сигнальных путей (STAT и MAPK), как и в классическом пути. Таким образом, значительно расширяется спектр возможных мишеней цитокина (ИЛ-6), так как экспрессия gp130 не ограничена клетками иммунной системы.

В то же время, растворимая β -рецепторная субъединица гликопротеина 130 (sgp130) выполняет роль ингибитора транс-сигнального пути. Она образуется в результате альтернативного сплайсинга (рисунок 7), а также циркулирует по организму. Sgp130 связывает комплекс ИЛ-6/рИЛ-6Р, тем самым блокируя дальнейшую передачу сигнала внутрь клетки.

Как уже говорилось ранее, транс-сигнальный путь передачи сигнала реализует провоспалительные, патофизиологические свойства ИЛ-6 и принимает участие в развитии множества заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых.

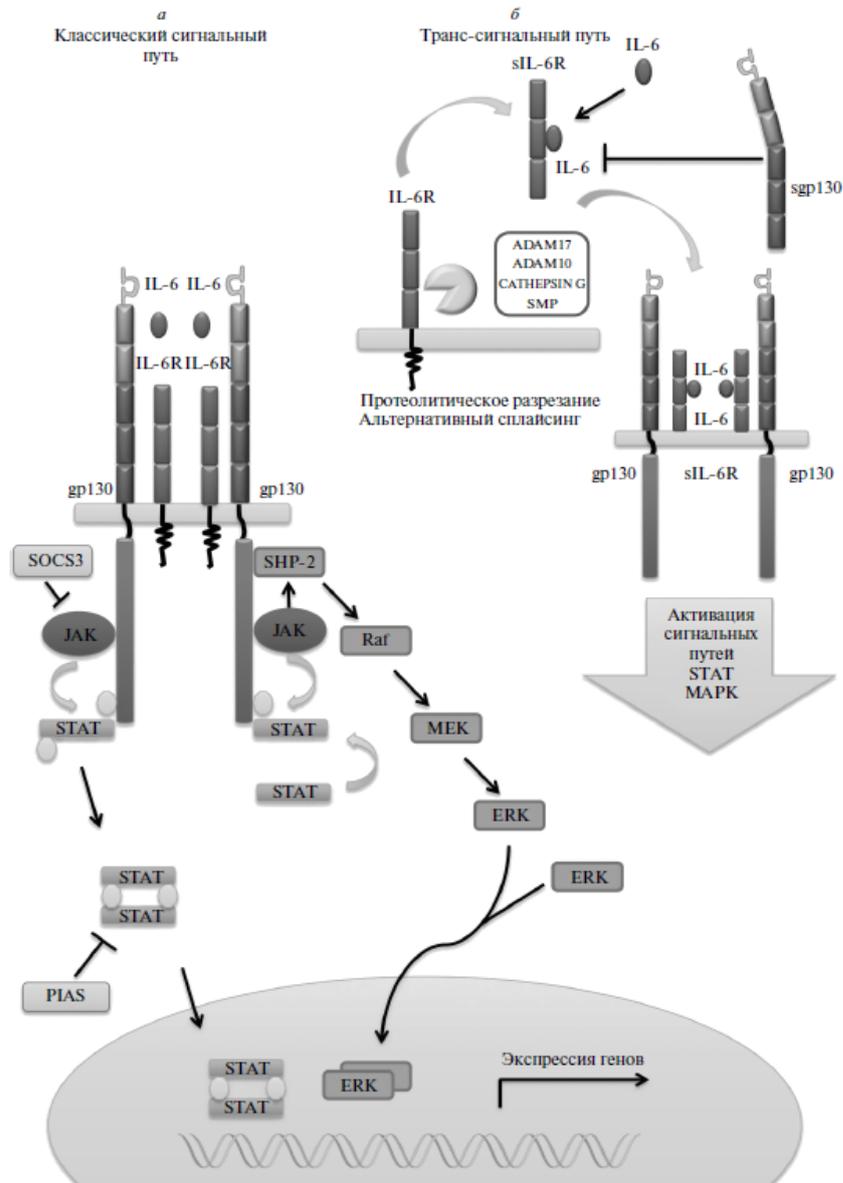


Рисунок 7 – Схема передачи сигнала через ИЛ-6/ИЛ-6R

а – Классический сигнальный путь; б – Транс-сигнальный путь [101]

На сегодняшний день проведено множество различных исследований, демонстрирующих важную роль ИЛ-6 в патогенезе СН.

Так, Janssen S.P. и коллеги *in vivo* вводили рекомбинантный человеческий ИЛ-6 крысам. В результате были выявлены как дозозависимое снижение сократительной способности миокарда, так и атрофия скелетных мышц. Данный эффект, вероятнее всего, реализуется за счёт способности ИЛ-6 угнетать Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматического ретикулума [25, 34].

В исследовании SOLVD было выявлено значительное повышение уровня как

ФНО- α , так и ИЛ-6 у пациентов с СН, причём, уровень ИЛ-6 имел четкую связь с функциональным классом пациентов (I ФК - $3,3 \pm 0,55$, II ФК $6,2 \pm 1,1$, III ФК $5,22 \pm 0,9$ пг/мл) [32].

В другом крупном исследовании MESA Andrew T. Yan и коллег продемонстрирована чёткая, независимая обратная связь между уровнем ИЛ-6 и нарушением локальной и глобальной сократительной способности миокарда у асимптомных пациентов (коэффициент регрессии = 0,94, 95% ДИ 0,37 - 1,51, $p = 0,001$). Также была продемонстрирована связь между уровнем ИЛ-6 и нарушением локальной сократимости миокарда в области межжелудочковой перегородки и нижней стенки левого желудочка (коэффициент регрессии = 1,03, log ИЛ-6, 95% ДИ 0,26 - 1,79, $p = 0,008$). Тем не менее, связи между уровнем ИЛ-6 и нарушением локальной сократимости миокарда в области передней и боковой стенок ЛЖ выявлено не было ($p = 0,27$ и $p = 0,52$ соответственно).

В то же время Michael O. Narhau и коллеги, также в рамках исследования MESA, выявили достоверную обратную зависимость между уровнем ИЛ-6 и выбросом правого желудочка (далее ПЖ), конечным систолическим и конечным диастолическим объемом ПЖ, массой миокарда ПЖ и фракцией выброса ПЖ [18, 21, 35].

Подобные факты лишней раз доказывают важную роль данного цитокина в развитии патологического ремоделирования миокарда.

Также необходимо рассматривать ИЛ-6 в качестве потенциального высокочувствительного биологического маркера, позволяющего диагностировать сердечную недостаточность еще до появления клинических признаков застоя.

Стоит отметить, что далеко не все эффекты, реализуемые ИЛ-6 и компонентами его рецепторного комплекса, негативно отражаются на сердечно-сосудистой системе [18].

Существует ряд работ, доказывающих, что в случае передачи сигнала ИЛ-6 по пути gp130, сигнальный белок и активатор транскрипции 3 (STAT3) происходит активация защитных свойств кардиомиоцитов [27]. Все сигналы ИЛ-6 проходят через gp-130.

Блокада мембранного gp130 в эксперименте, проведённом Hisao Hirota и коллегами, приводила к прогрессивной дилатации сердец мышей на фоне искусственно созданной механической перегрузки миокарда. В другом исследовании, также проводимом на мышах, блокада STAT3 приводила к значительному прогрессированию кардиального фиброза, особенно у мышей «старческой» возрастной группы [23, 24].

Таким образом становится очевидно, что путь gp130/STAT3 играет важнейшую роль в защите миокарда от повреждения, индуцированного воспалением.

Данные факты доказывают, что положительные противовоспалительные свойства ИЛ-6 реализуются классическим трансмембранным путём в то время, как отрицательные провоспалительные эффекты реализуются транс-сигнальным путём передачи сигнала [30, 31].

Говоря о транс-сигнальном пути ИЛ-6, следует уделить особое внимание двум компонентам: растворимому рецептору ИЛ-6 (рИЛ-6Р), взаимодействие с которым способствует реализации провоспалительных реакций; и растворимому гликопротеину 130 (sgp130). Sgp130 не способен напрямую взаимодействовать с ИЛ-6, однако может связываться с комплексом ИЛ-6/рИЛ-6Р и инактивировать его. Поскольку комплексы ИЛ-6/рИЛ-6Р могут связываться как с мембранными gp130, так и с sgp130, авторы предположили, что молярный избыток sgp130 вызывает конкурентное ингибирование данного комплекса [18, 107].

В результате, не оказывая влияния на классический путь передачи через мембранные рецепторы, дальнейшая транс-сигнальная передача предотвращается. В итоге получается, что sgp130 является контролирующим фактором для ИЛ-6 транс-сигнального пути и может оказывать существенное влияние на развитие ИЛ-6-ассоциированных патологий [18].

В исследовании, проводимом Hisao Hirota и коллегами, производилась оценка уровня ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса у пациентов с застойной СН с различной этиологией и степенью тяжести. В результате была выявлена связь между уровнями ИЛ-6 и тяжестью СН ($3,8 \pm 2,0$ пг/мл у пациентов

с умеренно выраженной симптоматикой СН ($p < 0,05$) и $18,5 \pm 11,8$ пг/мл у больных с тяжёлой симптоматикой СН ($p < 0,01$). Похожая связь была отмечена и между уровнем sgp130 и тяжестью СН (390 ± 54 нг/мл vs 343 ± 42 нг/мл, $p < 0,05$). В то же время, уровень рИЛ-6Р достоверно не различался между группами. ($17,3 \pm 7,5$ нг/мл в группе контроля, $18,9 \pm 5,6$ нг/мл у пациентов с умеренно выраженной симптоматикой СН, и $20,2 \pm 7,5$ нг/мл у больных с тяжелой симптоматикой СН, $p > 0,05$). Отдельно, среди пациентов II и III ФК по NYHA был отмечен достоверно более высокий уровень sgp130 в крови больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) в сравнении с больными, страдающими ишемической болезнью сердца (ИБС) и клапанной патологией (КПС) (382 ± 29 нг/мл в группе ДКМП vs 344 ± 44 в группе ИБС и 322 ± 38 нг/мл в группе КПС, соответственно, $p < 0,05$) у больных II ФК и (427 ± 52 нг/мл в группе ДКМП vs 362 ± 38 в группе ИБС и 340 ± 24 нг/мл в группе КПС, соответственно, $p < 0,05$) у больных III ФК [22].

Hilde E Groot и коллеги в исследовании, включавшем 369 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST, оценивали уровни ИЛ-6, его растворимого рецептора рИЛ-6Р и sgp130. Уровень данных показателей изучался при поступлении в стационар, через 24 часа, 2 недели, 7 недель, 4 месяца и 1 год после поступления в стационар. Было выявлено, что уровень ИЛ-6, а также соотношение рИЛ-6Р/ИЛ-6 через 24 часа после поступления в стационар были независимо связаны с объёмом поражения миокарда (размером инфаркта миокарда) [β 5,4 (95% ДИ 3,3 - 7,5); $p < 0,001$, β - 4,0 (95% ДИ 6,1 - 1,9); $p < 0,001$, соответственно]. Повышение уровня ИЛ-6 через 24 часа от момента госпитализации также ассоциировалось со снижением сократительной способности миокарда (ФВЛЖ) [β - 4,2 (95% ДИ - 6,7 - 1,8); $p = 0,001$] [20].

В ещё более крупном исследовании, проведённом Vibeke N Ritschel и коллегами, у 989 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST также оценивали уровни ИЛ-6, его растворимого рецептора рИЛ-6Р, sgp130, а также С-реактивного белка. Изучалась связь между уровнями данных показателей и прогнозом больных. Медиана периода наблюдения составила 4,6 лет. За первичную конечную точку были приняты: смерть от всех причин, инфаркт

миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, экстренная реваскуляризация коронарных артерий и госпитализация в связи с декомпенсацией СН. За данный период наблюдения 200 пациентов (20,2%) достигли первичной конечной точки, из них 82 пациента (8,3%) умерли. Было выявлено, что у больных с повышенным уровнем рИЛ-6Р ($>47,7$ нг/мл) имелся повышенный риск достижения первичной конечной точки в сравнении с пациентами с нормальным уровнем данного показателя (скорректированное ОР, 1,54 [1,08, 2,21]; $p = 0,02$ и 1,81 [1,04, 3,18]; $p = 0,04$, соответственно). Уровень С-реактивного белка $>31,5$ мг/л был ассоциирован с повышенным риском смерти. Стоит отметить, что в данном исследовании связи между уровнями ИЛ-6 и sgp130 и риском достижения первичной конечной точки выявлено не было [29].

В крупном популяционном исследовании случай-контроль SHEEP изучали уровни растворимого рецептора рИЛ-6Р и sgp130 в крови у 682 и 664 больных с инфарктом миокарда и 1103 и 1062 здоровых добровольцев. Было выявлено, что повышение уровня рИЛ-6Р выше 75-го перцентиля было ассоциировано с увеличением частоты развития инфаркта миокарда [ОР 1,4 (95% ДИ 1,1-1,8)]. В то же время повышенный уровень sgp130 более 90-го перцентиля был ассоциирован со снижением риска развития инфаркта миокарда [ОР 0,7 (95% ДИ 0,5-0,9)] [33].

BIOSTAT-CHF – крупное исследование, включавшее 2329 пациентов, среди которых 89,4% имели ФВЛЖ менее 40%. За первичную конечную точку была принята госпитализация, обусловленная сердечной недостаточностью, а также смерть от всех причин в течение 2-х лет. За вторичную конечную точку были приняты сердечно-сосудистая смерть и смерть от всех причин спустя 2 года. Было выявлено, что ИЛ-6 являлся независимым предиктором достижения первичной конечной точки [ОР (95% ДИ) для двух факторов: 1,16 (1,11-1,21), $p < 0,001$], смерть от всех причин [1,22 (1,16-1,29), $p < 0,001$] [108].

Интересные результаты были продемонстрированы Katarzyna Ptaszynska-Korczynska и соавторами. В исследование было включено 88 пациентов со стабильной СН со сниженной ФВЛЖ и 35 сопоставимых по параметрам добровольцев. 45-и больным из группы СН со сниженной ФВЛЖ ранее были

имплантированы устройства сердечной ресинхронизирующей терапии. У всех пациентов оценивали уровни ИЛ-6, его растворимого рецептора рИЛ-6Р и sgp130. В группе СН со сниженной ФВЛЖ был отмечен достоверно более высокий уровень ИЛ-6 (медиана: 2,6, интерквартильный размах (ИКР): 1,6 - 3,8 vs 2,1, ИКР: 1,4 - 3,1 пг/мл, $p = 0,03$) и достоверно более низкий уровень рИЛ-6Р (медиана: 51, ИКР: 36 - 64 vs 53 ИКР 44 - 76 нг/мл, $p = 0,008$). Уровень sgp130 достоверно не различался между группами. Также, в группе СН со сниженной ФВЛЖ отмечалась обратная корреляция между уровнем ИЛ-6 и ФВЛЖ ($r = -0,5$, $p = 0,001$) и прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и мозгового натрийуретического пептида (МНУП) ($r = 0,4$, $p = 0,02$). Стоит отметить, что пациенты-«ответчики» на сердечную ресинхронизирующую терапию продемонстрировали меньшее изменение концентрации рИЛ-6Р, нежели «неответчики» (Δ рИЛ-6Р: $-0,2 \pm 7,1$ vs 7 ± 14 нг/мл; $p = 0,04$) [28].

В другом небольшом исследовании, включавшем порядка 50 пациентов с СН с сохранной ФВЛЖ и 50 здоровых добровольцев, в рамках поиска биологического маркера СН с сохранной ФВЛЖ было выявлено значительное повышение уровня sgp130 в крови пациентов исследуемой группы в сравнении с группой контроля ($317,38$ пг / мл vs $215,90$ пг / мл) [26].

Еще одно большое исследование, посвящённое sgp 130 и СН, было проведено Erik Tandberg Askevold и коллегами. Производилось обследование 1452 пациентов, включённых в исследование CORONA, в возрасте ≥ 60 лет, II-IV ФК по NYHA, со сниженной ФВЛЖ на фоне ИБС. Было выявлено, что повышение уровня sgp 130 было ассоциировано с повышением риска смерти от всех причин (отношение рисков (ОР), $1,47$ [$1,11-1,93$]; $p = 0,006$), смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР $1,38$ [$1,01-1,87$]; $p = 0,042$) и смерти, обусловленной прогрессированием сердечной недостаточности (коэффициент риска $1,85$ [$1,09 - 3,14$]; $p = 0,002$). Стоит отметить, что по результатам данного исследования не было выявлено никакой связи между концентрацией в плазме ИЛ-6 и какой-либо конечной точкой [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день продолжают исследования, направленные на подавление активности ИЛ-6 у пациентов с сердечной недостаточностью. Ряд пилотных работ продемонстрировал эффективность противовоспалительной терапии у данной категории больных. Однако в крупных работах данная концепция лечения оказалась малоэффективной. В первую очередь, это говорит о выраженной гетерогенности сердечной недостаточности как по этиологии, так и по механизмам развития и прогрессирования данной патологии, в связи с чем поиск универсальной терапии, направленной на лечение СН, крайне затруднителен. Вследствие этого, ранее проведенные испытания иммуномодулирующей терапии не увенчались успехом. Однако накопленные факты говорят о том, что воспаление, наряду с нейрогормональной перегрузкой, занимает одну из ключевых ролей в патогенезе сердечной недостаточности.

В связи с этим, дальнейшее изучение роли медиаторов воспаления, и в особенности ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса, как одного из ключевых провоспалительных медиаторов, может позволить выделить фенотипы, у которых противовоспалительное лечение окажется максимально эффективным.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова и лаборатории биохимии воспалительных процессов атерогенеза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава РФ.

Для решения поставленных задач работа была разделена на 3 этапа: на первом этапе мы проанализировали 567 историй болезней пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, госпитализированных в ФГБУ НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова МЗ РФ в период с 01.01.2018 по 31.12.2018 год, что составило 5,1% от общего числа госпитализаций.

На основании медицинских документов был детально изучен анамнез заболевания, проведен анализ клинических данных, таких как: частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), частота дыхательных движений (ЧДД), данные аускультации легких, наличие отеков нижних конечностей. Также проводился анализ данных инструментальных и лабораторных методов исследований, включавших в себя: электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и рентгенографию органов грудной клетки. Детально изучалась и оценивалась эффективность терапии, проводимой в стационаре, а именно: группы препаратов и их дозировки, необходимость добавления к терапии вазопрессорных и инотропных препаратов; сроки проведения парентеральной диуретической терапии и длительность пребывания больных в стационаре. В дальнейшем, в течение последующих 12 месяцев, оценивалась приверженность больных к назначенной терапии и частота повторных госпитализаций по причине острой декомпенсации сердечной недостаточности.

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.

Наконец, третьим этапом нашей работы явилось проведение проспективного наблюдения пациентов с острой декомпенсацией ХСН.

2.1 Расчет выборки для проспективной части исследования

Нулевая гипотеза состояла в наличии значимых различий в клинической характеристике заболевания в зависимости от концентрации изучаемых цитокинов, а альтернативная – в отсутствии таких различий. Ошибками признавались: ошибка I рода – ошибочное одобрение неэффективного параметра; ошибка II рода – неоправданное отклонение.

2.1.1 Выбор формулы и переменных формулы

Выбор формулы и переменных формулы обоснован результатами исследования Katarzyna Ptaszynska-Korczynska и соавторами [28].

В исследование было включено 88 пациентов со стабильной СН со сниженной ФВЛЖ и 35 сопоставимых по параметрам добровольцев. 45-и больным из группы СН со сниженной ФВЛЖ ранее были имплантированы устройства сердечной ресинхронизирующей терапии. У всех больных оценивали уровни ИЛ-6, его растворимого рецептора рИЛ-6Р и sgp130. В группе СН со сниженной ФВЛЖ был отмечен достоверно более высокий уровень ИЛ-6 (медиана: 2,6, интерквартильный размах (ИКР): 1,6 – 3,8 vs 2,1, ИКР: 1,4 – 3,1 пг/мл, $p = 0,03$) и достоверно более низкий уровень рИЛ-6Р (медиана: 51, ИКР: 36 – 64 vs 53 ИКР 44 – 76 нг/мл, $p = 0,008$). Уровень sgp130 достоверно не различался между группами. Также в группе СН со сниженной ФВЛЖ отмечалась обратная корреляция между уровнем ИЛ-6 и ФВЛЖ ($r = -0,5$, $p = 0,001$) и прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и мозгового натрийуретического пептида (МНУП) ($r = 0,4$, $p = 0,02$).

Формула оценки размера выборки одной-единственной частоты для исследования мощностью 80% и уровнем статистической значимости 95% [78] при сравнении двух средних:

$$n=[A+B]^2*2*SD^2/DIFF^2$$

где n=размер выборки для каждой группы (общий размер выборки в два раза больше);

SD= стандартное отклонения для основной переменной исхода;

DIFF=клинически важный эффект или эффект в виде разницы, важной исследователю;

A – зависит от уровня значимости – в данном случае 1.96;

B – зависит от мощности – в данном случае 0.84.

В цитируемом выше исследовании дельта между разницей значений содержания рИЛ-6Р в группе сниженной ФВЛЖ (результат 1) и в группе промежуточной/сохраненной ФВЛЖ (результат 2) (то есть, эффект в виде разницы, важной исследователю или DIFF в приведенной выше формуле составила 51)

$$A= 1,96$$

$$B= 0,84$$

$$(A+B)^2 \quad 7,84$$

$$SD \text{ осн.перем.} \quad 750$$

$$\text{Результат (средняя или др.)} \quad 176$$

$$\text{Результат (средняя или др.)} \quad 225$$

$$\text{эффект} \quad 51$$

$$n= 32$$

Таким образом, минимальный объём выборки для исследования составил 32 пациента в каждой группе (со сниженной и промежуточной/сохраненной ФВЛЖ), чтобы иметь 80% вероятность большей эффективности изучаемых переменных при 5% уровне значимости, применяя одновыборочный тест дихотомической шкалы.

Минимальное общее количество пациентов для проведения проспективного этапа составило 90 человек.

2.2 Этическая экспертиза

До включения в исследование все больные давали информированное согласие на участие в исследовании, подписывая специальную форму, разработанную для данного исследования и одобренную на заседании Комитета по этике в клинической кардиологии при ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» МЗ РФ (протокол № 240 от 29 октября 2018 года). В данном согласии, без использования специальной медицинской терминологии, были детально описаны задачи и цели текущего исследования, возможные польза и вред для пациента. Отдельно обсуждалась возможность со стороны больного без объяснения причин в любой момент исследования отозвать данное согласие.

2.3 Дизайн исследования

Наша работа была разделена на три этапа: 1) ретроспективный анализ; 2) проспективное пилотное исследование; 3) проспективное наблюдательное исследование. Дизайн представлен на рисунке (рисунок 8).



Проспективное наблюдательное исследование

110 пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

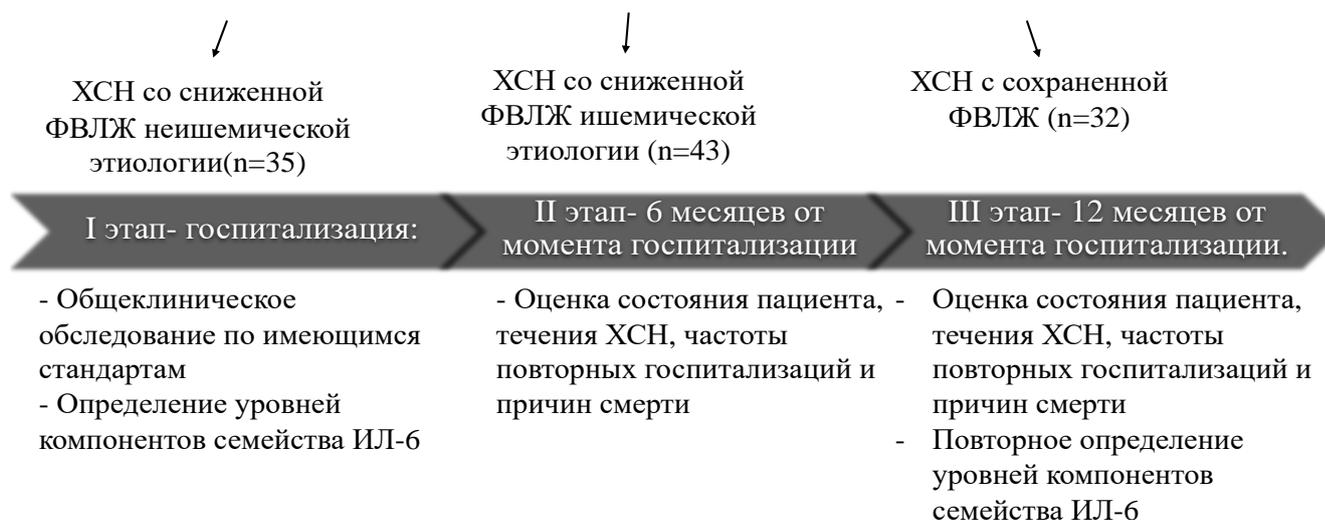


Рисунок 8 – Дизайн исследования

Для ретроспективного анализа было изучено 567 историй болезней пациентов, госпитализированных в 2018 году в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ по причине острой декомпенсации сердечной недостаточности.

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.

Общая характеристика больных СН представлена в таблице (таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика больных с сердечной недостаточностью

Показатель	Количество больных (n=567)
Возраст (годы)	66 (54; 77)
Мужской пол, n (%)	401 (70,72)
АГ в анамнезе, n (%)	399 (70,37)
ИБС, n (%)	401 (70,72)
- Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	341 (60,14)
- Стенокардия напряжения, n (%)	256 (45,14)
Коронарная ангиопластика со стентированием в анамнезе, n (%)	299 (52,73)
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	65 (11,46)
Импантированный электрокардиостимулятор, n (%)	46 (8,11)
Импантированный кардиовертер-дефибриллятор, n (%)	34 (5,99)
Сердечная ресинхронизирующая терапия, n (%)	9 (1,58)
Фибрилляция предсердий, n (%)	354 (62,43)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	67 (11,81)
Тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, n (%)	26 (4,58)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	269 (47,44)
Ожирение, n (%)	184 (32,45)
Курение в анамнезе, n (%)	289 (50,97)
Злоупотребление алкоголя в анамнезе, n (%)	67 (5,97)

В проспективное пилотное исследование было включено 12 здоровых добровольцев и 61 пациент с хронической сердечной недостаточностью.

Производилось сравнение уровней в крови ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса у пациентов с ХСН со здоровыми добровольцами. Также

проводилось первичное сравнение уровней компонентов ИЛ-6 у больных с ХСН, разделенных на группы по этиологии заболевания, и по функциональным классам. Клинические характеристики больных представлены в таблице (таблица 2).

Таблица 2 – Клинические характеристики больных с сердечной недостаточностью пилотного исследования

Клинические характеристики	Все исследуемые (n=61)
Мужской пол, n (%)	54 (88,52)
Возраст (годы)	57 (49,5;65)
ФВЛЖ (%)	29 (25; 33,5)
ИМТ (кг/м ²)	30 (25,50; 34)
ЧСС (уд/мин)	81,5 (70; 94,5)
САД (мм .рт. ст.)	118,5 (108; 123,5)
ДАД (мм. рт. ст.)	77 (68; 82)
Курение, n (%)	38 (62,29)
ИБС, n (%)	30 (49,18)
ПИКС, n (%)	29 (47,54)
ТБКА, n (%)	21 (34,42)
АКШ, n (%)	7 (11,4)
СД, n (%)	11 (18)
АГ, n (%)	46 (75,4)
ФП, n (%)	41 (67,21)
ОНМК, n (%)	7 (11,4)
ХОБЛ, n (%)	5 (8,19)

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).

86 пациентов, включенных в исследование, были мужчинами (78,2%). Возраст пациентов варьировал от 30 до 84 лет (средний возраст 62 года).

Из сопутствующей патологии наиболее часто встречались: артериальная гипертензия (71,8%), фибрилляция предсердий (70,9%) и сахарный диабет (29,1%).

Больные, подходящие под критерии для включения, давали письменное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались:

- беременные;
- больные со злокачественными новообразованиями;
- больные с обструкцией выносящего тракта левого желудочка (аортальный стеноз тяжелой степени, гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта ЛЖ);
- пациенты с острыми воспалительными заболеваниями сердца, требовавшие назначения противовирусной терапии, иммуномодуляторов, глюкокортикостероидов (миокардит, перикардит);
- больные с рестриктивными заболеваниями сердца (рестриктивный перикардит, рестриктивная кардиомиопатия);
- пациенты с выраженными нарушениями функции почек: скорость клубочковой фильтрации < 25 мл/мин/1,73м² (рассчитан по формуле СКД-EPI); уровень креатинина сыворотки ≥ 220 мкмоль/л;
- больные с нарушениями функции печени: повышение АЛТ, АСТ более чем в 3 раза от референсного значения;
- пациенты с иными клинически выраженными острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, требовавшими назначения специфической противовоспалительной, иммуномодулирующей или иной

терапии, потенциально влияющей на изучаемые параметры.

Клинические характеристики выборки представлены в таблице (таблица 3).

Таблица 3 – Клинические характеристики больных с сердечной недостаточностью проспективного исследования

Клинические характеристики	Все исследуемые (n=110)
Мужской пол, n (%)	86 (78,2)
Возраст (годы)	64 (56,5; 70)
ФВЛЖ (%)	34 (27; 50)
ИМТ (кг/м ²)	31 (26,75; 35)
ЧСС (уд/мин)	80,5 (70,75; 100)
САД (мм. рт. ст.)	120 (110; 130,5)
ДАД (мм. рт. ст.)	80 (70; 80)
Курение, n (%)	51 (46,4)
ИБС, n (%)	54 (49,1)
ПИКС, n (%)	50 (45,5)
ТБКА, n (%)	32 (29,1)
АКШ, n (%)	10 (9,1)
СД, n (%)	32 (29,1)
АГ, n (%)	79 (71,8)
ФП, n (%)	78 (70,9)
ОНМК, n (%)	12 (10,9)
ХОБЛ, n (%)	17 (15,5)

Диагноз ОДСН выставлялся на основании Национальных рекомендаций по сердечной недостаточности Российского общества кардиологов 2021 г. при наличии:

- клинических признаков гиперволемии (одышка при физической нагрузке и в горизонтальном положении, наличие влажных хрипов при аускультации, набухание вен шеи в горизонтальном положении, отеки нижних конечностей, увеличение печени);

- инструментальных признаков гиперволемии (наличие застоя по малому кругу кровообращения по данным рентгенологических методов исследования, признаки повышения ЦВД по данным ЭхоКГ);

- лабораторных данных (повышение ВПР более 300 пг/мл).

Стабильным (компенсированным) состоянием пациентов считалось отсутствие клинических и инструментальных признаков гиперволемии.

Оценка тяжести и определение функциональных классов производилась согласно функциональной классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

В группу ХСН со сниженной ФВЛЖ ишемической этиологии включались больные с признаками декомпенсации ХСН при наличии:

- анамнестически перенесенного в прошлом инфаркта миокарда, подтвержденного лабораторным способом (повышение активности кардиоспецифических ферментов);

- признаков постинфарктного кардиосклероза по данным ЭКГ (наличие патологического зубца Q в смежных отведениях) и/или ЭхоКГ (наличие зон нарушения локальной сократимости и ФВЛЖ менее 40%);

- гемодинамически значимого поражения коронарного русла по данным КАГ;

- типичной клиники стенокардии напряжения в сочетании с положительными результатами нагрузочных проб.

В группу ХСН со сниженной ФВЛЖ неишемической этиологии включали больных с признаками декомпенсации ХСН с ФВЛЖ менее 40% по данным ЭхоКГ. Обязательным критерием для включения больных в данную группу являлось отсутствие в анамнезе признаков перенесенного инфаркта миокарда и отсутствие гемодинамически значимого поражения коронарного русла по данным

коронароангиографии. В данную группу, преимущественно, включались больные с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), а также больные с декомпенсированным гипертоническим сердцем, у которых отмечалось снижение ФВЛЖ на фоне длительно существовавшей, неконтролируемой артериальной гипертензии, при исключении других причин патологического ремоделирования миокарда.

В группу ХСН с сохраненной ФВЛЖ включали больных с признаками декомпенсации ХСН с ФВЛЖ более 50% по данным ЭхоКГ.

На первом этапе, при поступлении в стационар по причине ОДСН, всем больным проводилось общеклиническое обследование по имеющимся стандартам, а также определялись уровни интерлейкина-6, растворимого рецептора интерлейкина-6, растворимого белка gp 130.

На втором этапе, через 6 месяцев от момента поступления в стационар, производилась повторная оценка состояния пациента, определение течения хронической сердечной недостаточности, частоты повторных госпитализаций и причин смерти.

На третьем этапе, через 12 месяцев от момента госпитализации по причине ОДСН, проводилась очередная оценка состояния пациента, определение течения хронической сердечной недостаточности, частоты повторных госпитализаций и причин смерти, а также повторно определялись уровни интерлейкина-6, растворимого рецептора интерлейкина-6, растворимого белка gp 130.

Схема обследования представлена в таблице (таблица 4).

Необходимо отметить, что все пациенты, включенные в третий этап исследования, получали терапию, согласно Национальным рекомендациям по сердечной недостаточности Российского общества кардиологов 2021 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).

Таблица 4 – Схема обследования больных проспективной части исследования

	СНнФВ ишемической этиологии			СНнФВ неишемической этиологии			СНсФВ		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Визит	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Неделя	0	6	12	0	6	12	0	6	12
Осмотр	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Общий анализ крови	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Креатинин	+	-	-	+	-	-	+	-	-
СКФ (по формуле СКД-ЕРІ)	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Na+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
K+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
BNP	+	-	-	+	-	-	+	-	-
ОХС	+	-	-	+	-	-	+	-	-
ТГ	+	-	-	+	-	-	+	-	-
ЛПВП	+	-	-	+	-	-	+	-	-
ЛПНП	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Билирубин	+	-	-	+	-	-	+	-	-
АСТ	+	-	-	+	-	-	+	-	-
АЛТ	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Белок	+	-	-	+	-	-	+	-	-
ИЛ-6 пг/мл	+	-	+	+	-	+	+	-	+
рИЛ-6Р нг/мл	+	-	+	+	-	+	+	-	+

Продолжение Таблицы 4

sgp130 нг/мл	+	-	+	+	-	+	+	-	+
ЭКГ	+	-	-	+	-	-	+	-	-
ЭхоКГ	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Rg. ОГК	+	-	-	+	-	-	+	-	-
ХМ-ЭКГ	+	-	-	+	-	-	+	-	-
СМАД	+	-	-	+	-	-	+	-	-

2.4 Методы обследования**2.4.1 Общеклиническое обследование**

Выполнялось клиническое обследование всех пациентов, включавшее сбор жалоб и анамнеза и физикальные исследования (при поступлении в стационар через 6 и 12 месяцев от момента поступления в стационар). Со всеми больными периодически осуществлялся контакт по телефону. Все больные находились на оптимальной медикаментозной терапии согласно Национальным рекомендациям по сердечной недостаточности Российского общества кардиологов 2021 г.

В случае явного изменения состояния, обусловленного нарастанием явлений сердечной недостаточности, проводились внеочередные осмотры с последующей коррекцией терапии, согласно национальным рекомендациям. При необходимости выполнялась госпитализация в стационар.

2.4.2 Электрокардиография

Регистрация ЭКГ проводилась с помощью трехканального электрокардиографа General Electric MAC 400 (США) в 12 стандартных отведениях. При анализе ЭКГ особое внимание уделялось наличию признаков рубцовых изменений миокарда, нарушениям ритма и проводимости, а также признакам гипертрофии миокарда ЛЖ.

2.4.3 Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру

Мониторирование ЭКГ по Холтеру в течение 24 часов проводилось с помощью трехканальных аппаратов Astrocard Holtersystem, ЗАО «Медитек», РФ. По результатам исследования анализировались нарушения ритма и проводимости сердца, вариабельность ритма, и наличие эпизодов ишемической динамики сегмента ST. Мониторирование ЭКГ по Холтеру в течение 24 часов проводилось с целью оценки среднесуточной ЧСС и выявления ранее не диагностированных нарушений ритма (в том числе фибрилляции/трепетания предсердий).

2.4.4 Эхокардиография

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась всем пациентам при поступлении в стационар с помощью аппаратов Vivid E9, Vivid 7 (GE Healthcare, США) с синхронизацией с ЭКГ. Визуализация структур сердца производилась при сканировании в «В»- и «М»-режимах.

Исследование выполнялось по стандартному протоколу с оценкой размеров всех камер сердца, измерения толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ (выявление потенциальной гипертрофии ЛЖ), состояния клапанного аппарата сердца, уровня систолического давления в легочной артерии (СДЛА), наличия признаков диастолической дисфункции ЛЖ и выявления возможных зон нарушения локальной сократимости миокарда.

СДЛА рассчитывалось на основании давления в полости правого предсердия, косвенно рассчитанного по ширине нижней полой вены, а также степени коллабирования нижней полой вены на вдохе и суммы градиента давления на трикуспидальном клапане [109].

Расчет глобальной сократимости ЛЖ производился с помощью алгоритма Симпсона.

2.4.5 Мониторирование суточного АД

Суточный профиль АД определялся методом 24-часового мониторирования АД (СМАД) с использованием портативного неинвазивного монитора АВРМ-04 (Mediteck, Венгрия). Проводилась оценка среднедневных, средненочных и среднесуточных показателей систолического и диастолического артериального давления, а также среднего пульсового АД.

2.4.6 Коронароангиография

Коронароангиография (КАГ) проводилась больным с неизвестной на момент

поступления в стационар этиологии СН с целью верификации диагноза, или при наличии клинических показаний с помощью ангиографической установки «Allura Xper FD» (Philips, Германия).

При наличии показаний для исследования, с целью верификации генеза сердечной недостаточности, пациентам проводилась КАГ с использованием диагностических катетеров 6F фирмы Boston Scientific (США) различной модификации. В качестве рентгенконтрастных препаратов применялись йогексол, йопромид и йоверсол. В течение всего исследования проводился непрерывный мониторинг ЭКГ (в 6 стандартных отведениях) и непрерывное инвазивное измерение артериального давления. С учетом анатомических особенностей для каждого больного подбирались оптимальные проекции визуализации коронарного русла (в среднем 3-4 проекции для правой и 4-5 для левой коронарной артерии). При съемке каждой проекции использовалось до 7 мл рентгенконтрастного препарата. Длительность съемки в одной проекции – не менее 3 полных циклов сердечных сокращений.

Результаты КАГ визуально оценивали состояние коронарных артерий и их крупных ветвей; определяли тип кровоснабжения и индивидуальные анатомические особенности строения коронарного русла. При поражении коронарного русла, степень стеноза сосудов определяли с помощью программного обеспечения Quantitative Coronary Analysis.

2.4.7 Рентгенография органов грудной клетки

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки проводилась в двух проекциях: прямой и боковой. Легкие оценивались полипозиционно, сердце - с контрастированием пищевода (рентгенография). Проводилась оценка наличия очаговых и инфильтративных изменений, застоя по малому кругу кровообращения, наличия плеврального выпота. Доза облучения составляла 0,346 мЗв.

2.5 Биохимические методы исследования

Забор венозной крови производился в пробирки с ЭДТА. Плазму получали путем центрифугирования в течение 20 минут, 1000g. До проведения исследования образцы плазмы хранили при температуре -70°C .

Определение концентрации NT-proBNP в крови проводили электрохемилюминесцентным способом на анализаторе Elecsys 2010 («Roche», Швейцария) с использованием соответствующих наборов. Диапазон измерений NT-proBNP: 5–35 000 пг/мл.

Определение BNP проводили иммунохимическим способом на анализаторе Architect i1000SR («Abbot», США) с использованием соответствующих наборов. Диапазон измерений BNP: 5-10 000 пг/мл.

1. Концентрации ИЛ-6, sgp130 и pИЛ-6P определяли иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов реактивов фирмы R&D Systems (США). Чувствительность метода составляла 0,7 пг/мл для ИЛ-6, 80 нг/мл для sgp130 и 10 пг/мл для pИ-6P. Референсные значения для здоровых лиц составляют: 1-5 пг/мл для ИЛ-6; 250-400 нг/мл для sgp130; 40-75 нг/мл для pИЛ-6P [110].

2.6 Иммуноферментный анализ

Как уже упоминалось выше, концентрации ИЛ-6, pИЛ-6P и sgp130 в плазме крови пациентов определялись методом ИФА.

Иммуноферментный анализ (ИФА, ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay) – это метод анализа, основанный на иммунохимической реакции специфического антитела (Ат) с антигеном (Аг) в присутствии меченого ферментом соединения и ферментзависимого субстрата проводимой *in vitro*.

В нашей работе использовался наиболее распространенный метод ИФА – “Сэндвич”.

Основные этапы “Сэндвич” ELISA следующие (рисунок 9) [111]:

1. На твердой подложке (96-луночном планшете) иммобилизуют первичные Ат к искомому Аг. Далее, путем отмывки, удаляются не связавшиеся Ат и блокируются сайты связывания с помощью специальных белков.

2. На следующем этапе в каждую лунку разливают плазму крови больных, содержащую Аг. В дальнейшем, для образования комплекса Ат + Аг, проводится инкубация плазмы с иммуносорбентом.

3. После инкубации проводится отмывка с целью удаления несвязавшихся Аг. Далее, добавляются вторичные Ат, меченные специальным ферментом (пероксидазой хрена или щелочной фосфатазой), которые соединяются с комплексом Аг+ Ат.

4. На предпоследнем этапе, спустя некоторое время, добавляется субстрат (для каждого фермента, на вторичных Ат он специфичный). Под действием фермента происходит превращение субстрата в цветной продукт.

5. Последний этап метода “Сэндвич” – детекция полученного продукта с использованием оптической плотности проб. Чем интенсивнее цвет, тем больше концентрация искомого вещества в плазме [112, 113].

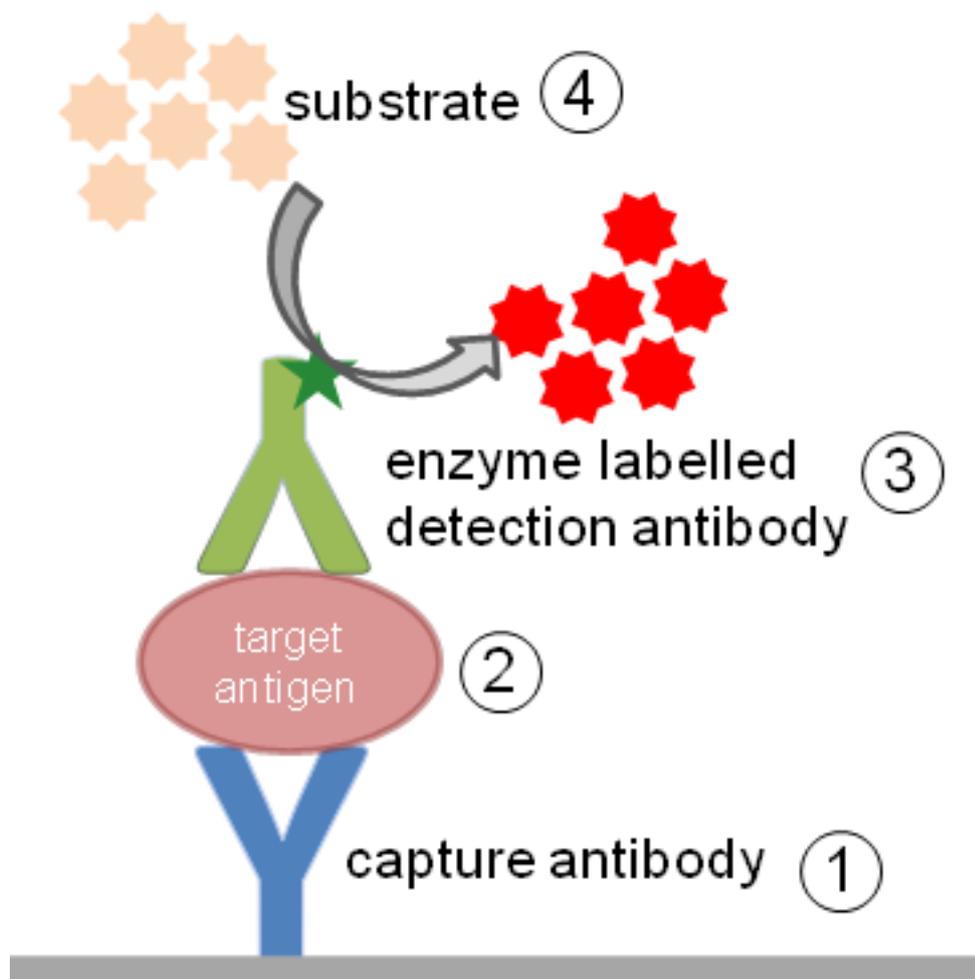


Рисунок 9 – Метод “Сэндвич” ИФА. Этапы, обозначенные цифрами 1-4, описаны в тексте [113]

2.7 Методы и алгоритмы статистической обработки

Статистическая обработка данных исследования проводилась с помощью специализированного статистического пакета программ IBM SPSS STATISTICS 23, а также в приложении Microsoft Excel. Представление результатов описательной статистики и выбор методов их сравнения проводились после проверки на нормальность распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. Для выявления значимых различий между количественными переменными двух независимых выборок, распределение которых соответствует нормальному закону, использовался t-критерий Стьюдента. Для выявления значимых различий между

количественными переменными двух и более независимых выборок, распределение которых отличалось от нормального, использовали U-критерий Манна-Уитни и критерий Краскела-Уоллиса, соответственно. Для выявления значимых различий между качественными переменными в двух независимых выборках использовался критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Для выявления значимых различий между количественными переменными двух взаимосвязанных выборок использовали критерий Уилкоксона [37, 114].

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 сопряжённости χ^2). 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.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

3.1 Ретроспективный эпидемиологический анализ

В 2018 г. в ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ по причине ОДСН было госпитализировано 567 пациентов, что составило 5,1% от общего числа госпитализаций.

Средний возраст больных составил 66 лет (54; 77), 70,72% из них мужского пола. У 70,89% имелась СНнФВ, у 15,53% имелась СНсФВ и у 13,58% имелась СНунФВ. Данные представлены на рисунке (рисунок 10).

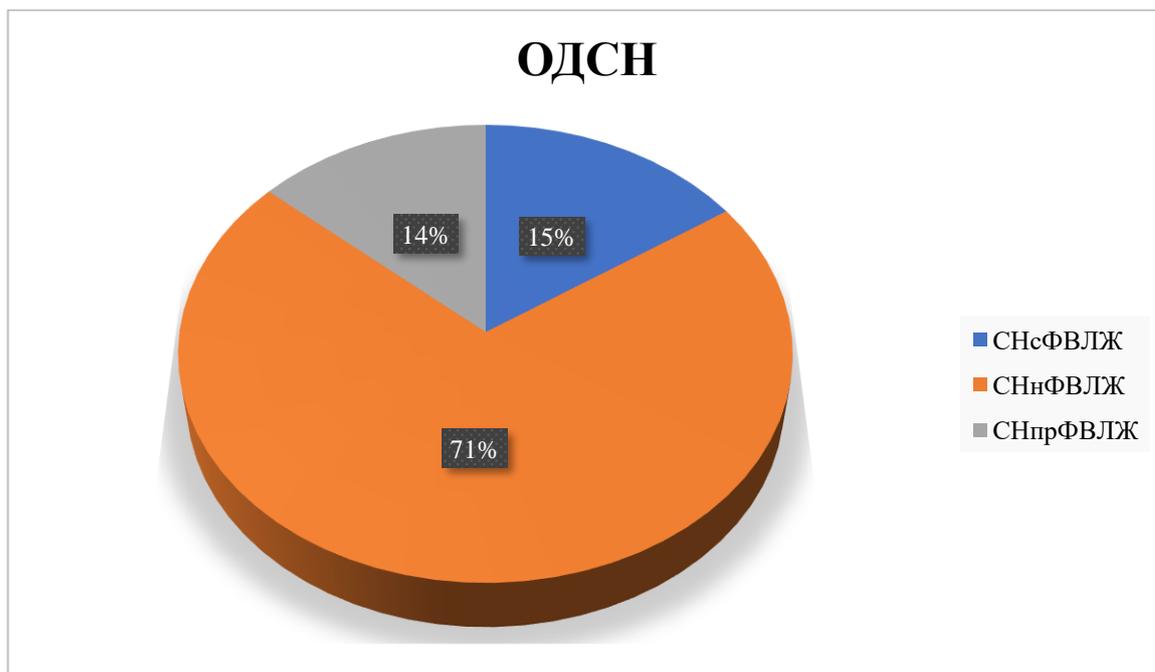


Рисунок 10 – Разделение больных по уровню ФВЛЖ

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%. Данные представлены на рисунке (рисунок 11).

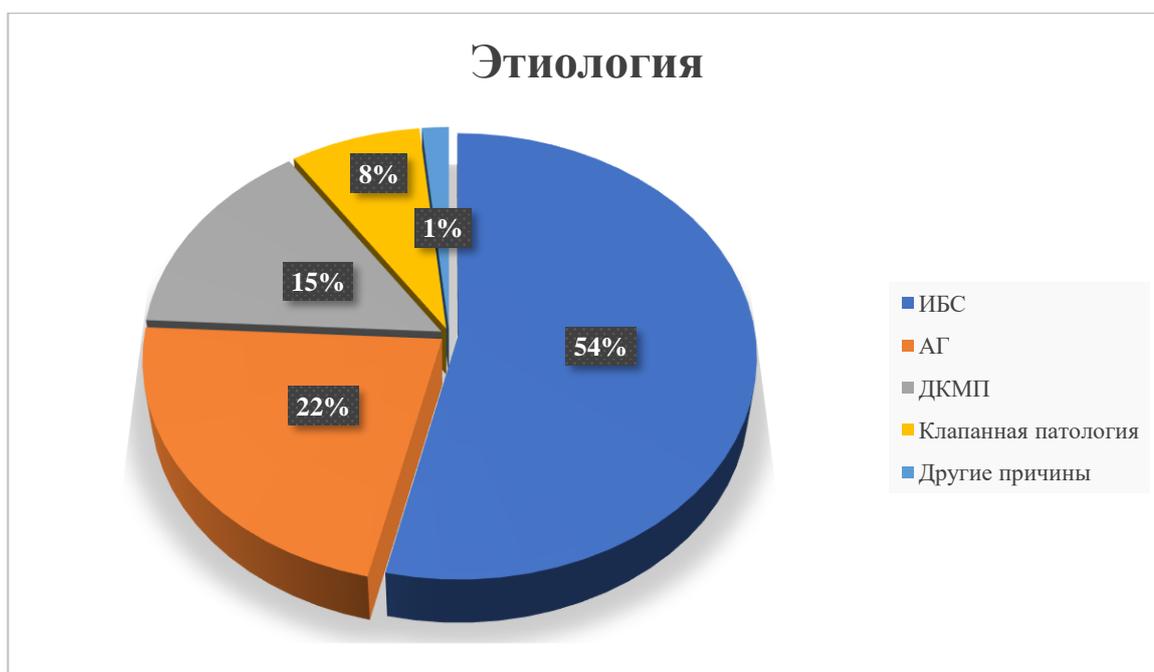


Рисунок 11 – Этиология СН

Средняя продолжительность от манифестации симптомов СН до включения в исследование составила 2,83 (1,38; 6,11) года. На момент госпитализации в стационар, согласно классификации NYHA, все больные относились ко II, III и IV ФК. Клинические характеристики больных представлены в таблице (таблица 5).

Таблица 5 – Общая характеристика больных СН

Показатель	Количество больных (n=567)
Возраст (годы)	66 (54; 77)
Мужской пол, n (%)	401 (70,72)
АГ в анамнезе, n (%)	399 (70,37)
ИБС, n (%)	401 (70,72)
- Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	341 (60,14)
- Стенокардия напряжения, n (%)	256 (45,14)

Продолжение Таблицы 5

Коронарная ангиопластика со стентированием в анамнезе, n (%)	299 (52,73)
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	65 (11,46)
Имплантированный электрокардиостимулятор, n (%)	46 (8,11)
Имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, n (%)	34 (5,99)
Сердечная ресинхронизирующая терапия, n (%)	9 (1,58)
Фибрилляция предсердий, n (%)	354 (62,43)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	67 (11,81)
Тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, n (%)	26 (4,58)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	269 (47,44)
Ожирение, n (%)	184 (32,45)
Курение в анамнезе, n (%)	289 (50,97)
Злоупотребление алкоголя в анамнезе, n (%)	67 (5,97)
ИМТ (кг/м ²)	31 (25,55; 35,10)
Среднесуточная ЧСС (уд/мин)	80,75 (70,25; 101,50)
ЧДД (в 1 минуту)	19 (15; 22)
Среднесуточное САД (мм. рт. ст.)	122 (112; 132,5)
Среднесуточное ДАД (мм. рт. ст.)	82 (70; 82)
Среднесуточное пульсовое АД (мм. рт. ст.)	40 (34; 42)
Влажные хрипы в легких, n (%)	446 (78,6)
Отеки ног, n (%)	414 (73)
Асцит, n (%)	114 (20,1)
Гидроторакс, n (%)	282 (49,7)
Застой по Rg., n (%)	488 (86)
КДР, см	6,72 (6,21; 7,35)

Продолжение Таблицы 5

КДО, мл	198,35 (134,17; 232,32)
ЛП, мл	96,14 (78,31; 111,27)
ФВЛЖ (%)	38 (29; 53)
СДЛА (мм. рт. ст.)	46,29 (39,23- 53,37)
Креатинин (мкмоль/л)	96,7 (81,1; 117,1)
СКФ СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м ²)	65 (51; 84)
Na ⁺ (ммоль/л)	140,1 (137,9; 141,5)
K ⁺ (ммоль/л)	4,49 (4,19; 5,1)
Hb (г/дл)	13,92 (12,55; 15,0)
BNP (пг/мл)	769,7 (424,4; 1621,8)
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	6,9 (5,5; 8,1)
СОЭ (мм/ч)	9 (3,0; 16,0)
ОХС (ммоль/л)	4,1 (3,1; 4,4)
ТГ (ммоль/л)	0,9 (0,7; 1,3)
ЛПВП (ммоль/л)	0,9 (0,7; 1,0)
ЛПНП (ммоль/л)	2,4 (1,9; 2,9)
Билирубин (мкмоль/л)	26,3 (18,5; 33,7)
АСТ (Ед/л)	25 (19; 31)
АЛТ (Ед/л)	22 (16; 32)
Белок (г/л)	71 (64; 72)

При детальном изучении анамнеза было выявлено, что подавляющее большинство больных на амбулаторном этапе получали терапию, включавшую в

себя: иАПФ/БРА/валсартан+сакубитрил, БАБ, АМКР, петлевые диуретики, антикоагулянты. Однако, 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 данные препараты в целевых дозах.

Наиболее популярными препаратами среди иАПФ явились эналаприл, фозиноприл и периндоприл. Среди БРА – валсартан, лозартан и кандесартан. Из бета-блокаторов наибольшее предпочтение отдавалось бисопрололу, в меньшей степени – карведилолу и метопрололу. Среди АМКР лидировал спиронолактон.

Стоит отметить, что ряд больных по показаниям получали антитромбоцитарную, гиполипидемическую, антиаритмическую и ритмоурежающую (дигоксин или ивабрадин в дополнение к БАБ) терапию.

Средние дозы препаратов приведены в таблице (таблица 6).

Таблица 6 – 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 ходе госпитализации абсолютному большинству больных проводилась активная внутривенная диуретическая терапия. Средняя доза фуросемида при внутривенном введении составила $76,41 \pm 36,14$ мг. Средняя продолжительность парентеральной диуретической терапии составляла $7,44 \pm 3,96$ дня.

Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила $16 \pm 5,31$ дней.

Во всех случаях терапия, получаемая больными на амбулаторном этапе, была недостаточной. Даже среди больных, одновременно получавших все три препарата первой линии для лечения больных с СНнФВЛЖ, ни один пациент не получал данные препараты в целевых дозах.

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

3.2 Клинико-демографический анализ факторов причины декомпенсации хронической сердечной недостаточности, явившихся причиной госпитализации в стационар

На основании данных анамнеза были выделены ведущие жалобы, явившиеся причиной обращения за специализированной медицинской помощью (таблица 7).

Таблица 7 – Основные симптомы, потребовавшие обращения к врачу

Основные жалобы и симптомы при обращении к врачу	Количество больных n=567
Одышка, n (%)	560 (98,76)
Отеки, n (%)	394 (69,48)
Слабость/утомляемость, n (%)	354 (62,43)
Перебои в работе сердца, n (%)	207 (36,507)
Кашель, n (%)	111 (19,57)

В ходе работы, у больных были проанализированы сроки прогрессирования симптомов декомпенсации ХСН, которые определялись следующими факторами: отрицательный диурез, резкое увеличение массы тела, снижение толерантности к физическим нагрузкам, усиление одышки, появление отеков на нижних конечностях. Таким образом, было выявлено, что средний срок от манифестации первых признаков декомпенсации СН до госпитализации в стационар составлял 15 (1; 26) дней. На основании сроков прогрессирования признаков декомпенсации СН больные были разделены на 3 группы: первая – больные, у которых время от момента появления первых симптомов декомпенсации СН 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) (таблица 8). Данные сроки определялись от момента начала субъективного ухудшения самочувствия больного до его обращения к врачу.

Таблица 8 – Распределение пациентов в зависимости от сроков декомпенсации ХСН

Сроки декомпенсации	Число больных (n=567)	Возраст	Пол (мужской/женский)
Группа 1 (Менее 48 часов)	95	65 (54; 75)	54/41
Группа 2 (От 2 до 7 дней)	198	65 (53; 74)	135/63
Группа 3 (Более 7 дней)	274	67 (58; 76)	202/72

Группы были сопоставимы по возрасту: 65 (54; 75), 64 (53; 76) и 67 (58; 76) лет соответственно. Обращало на себя внимание преобладание мужчин во второй и третьей группах: 68,18% и 73,72% соответственно (рисунок 12).

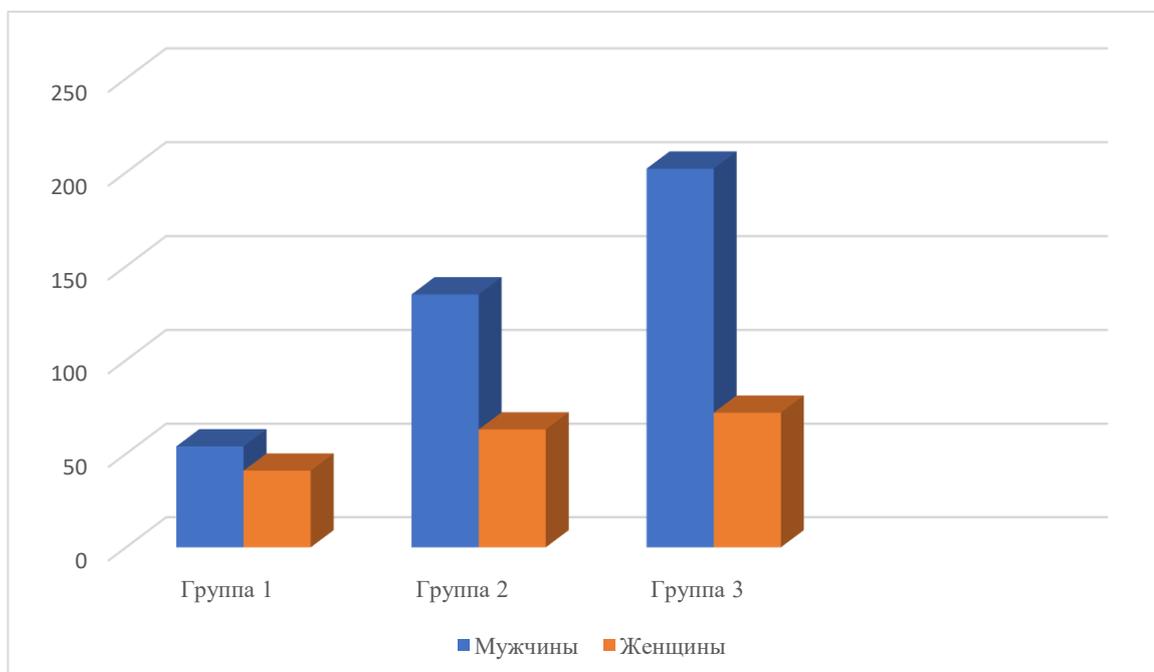


Рисунок 12 – Соотношение мужчин и женщин в группах

Нами также был проведен анализ оценки приверженности к терапии в течение 3 месяцев, предшествовавших госпитализации.

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 СН): 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 (рисунок 13).

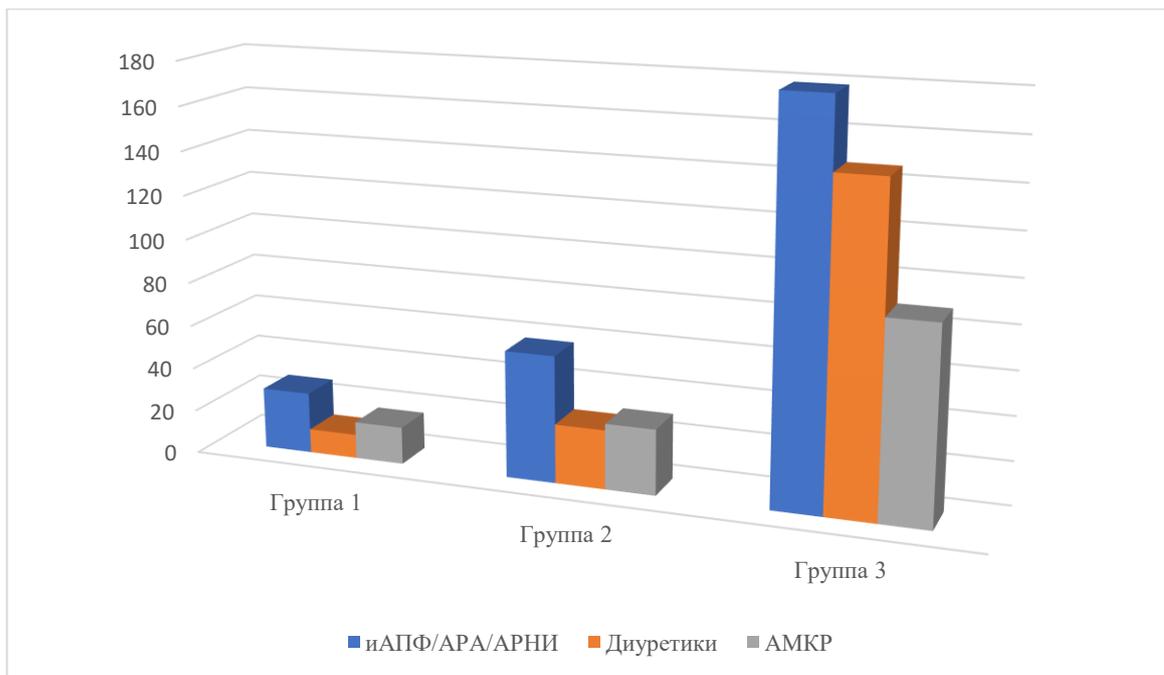


Рисунок 13 – Самостоятельная отмена препаратов на амбулаторном этапе

При сравнении лабораторных показателей было выявлено, что в 3-ей группе отмечались более высокие уровни следующих лабораторных показателей: креатинина (133,32 (96,32; 141,73) против 106,21 (87,31; 114,35) против 110,63 (84,44; 125,32) мкмоль/л в первой и второй группах соответственно; BNP – 1211,17 (689,43; 1597,29) против 988,21 (501,10; 1012,64) и 1027,14 (618,76; 1242,34) пг/мл

в первой и второй группах соответственно. Также, в данной группе отмечались более низкие цифры артериального давления – САД (106 ± 15) против (131 ± 10) и (124 ± 11) в первой и второй группах соответственно. Отдельно стоит отметить, что больные данной группы имели большую резистентность к диуретической терапии, в связи с чем отмечалась необходимость в пролонгации курса применения внутривенных форм петлевых диуретиков, что, как следствие, приводило к удлинению сроков пребывания данных пациентов в стационаре.

3.3 Клинико-эпидемиологический анализ данных пациентов в зависимости от уровня систолического артериального давления

На следующем этапе мы проводили анализ уровня АД больных с ОДСН.

У 357 пациентов (62,96%) уровень САД был выше 120 мм. рт. ст.. У 147 пациентов (25,92%) уровень САД был в диапазоне от 90 до 120 мм. рт. ст., а у 63 больных (11,11%) уровень САД был менее 90 мм. рт. ст.

При разделении больных на группы в зависимости от уровня САД было отмечено, что группы сопоставимы по гендерно-возрастному составу. Однако, было выявлено, что в группе САД менее 90 мм. рт. ст. средняя ФВЛЖ была ниже, чем в других группах ($p < 0,05$). В то же время, уровень СДЛА достоверно отличался между группами и был максимальным в группе САД менее 90 мм. рт. ст. ($p < 0,05$) (таблица 9).

Таблица 9 – Распределение пациентов в зависимости от уровня САД при поступлении в стационар

Показатель	САД >120 мм. рт. ст. (n=357)	САД 90-120 мм. рт. ст. (n=147)	САД <90 мм. рт. ст. (n=63)	p
Мужской пол, n (%)	224 (62,74)	88 (59,86)	43 (68,25)	0,512
Возраст, лет	66 (51; 79)	63 (54; 76)	69 (60;76)	0,151
ЛП, мл	101 ± 17,11	91 ± 18,23	122 ± 21,92	0,211
ФВ, %	44 (33; 54)	29 (23; 37)	24 (17; 30)	0,001
СДЛА, мм.рт. ст.	26,58 ± 17,33	37,67 ± 21,61	53,72 ± 27,98	0,001
ЧСС, в минуту	93 ± 21,11	89 ± 10,32	99 ± 24,32	0,423

При изучении лабораторных показателей было выявлено, что наличие артериальной гипотензии ассоциировалось с нарушением фильтрационной функции почек, что выражалось как в повышении уровня креатинина, так и в снижении СКФ. Также имелась тенденция между склонностью к гипотонии и гипонатриемией. О тяжести состояния также свидетельствовал более высокий уровень BNP в крови пациентов группы САД менее 90 мм. рт. ст., при сравнении его уровня с пациентами других групп (таблица 10).

Таблица 10 – Концентрация BNP, креатинина, электролитов, значение СКФ в зависимости от уровня САД

Показатель	САД >120 мм. рт. ст. (n=357)	САД 90-120 мм. рт. ст. (n=147)	САД <90 мм. рт. ст. (n=63)	p
Креатинин, мкмоль/л	99,68 (81,07; 143,61)	114,14 (87,97; 163,11)	136,41 (98,79; 181,14)	0,001
СКФ по формуле СКД-ЕРІ мл/мин/1,73м ²	67	57	43	0,001
Натрий, ммоль/л	139,13 (137,97; 143,11)	138,20 (136,74; 141,19)	137,76 (134,99; 139,58)	0,152
Калий, ммоль/л	4,34 (4,14; 4,82)	4,65 (4,41; 5,03)	4,92 (4,81; 5,26)	0,201
BNP, пг/мл	956,99 (379,65; 1318,21)	1167,23 (491,22; 1710,1)	1473,78 (887,72; 1998,32)	0,001

Отдельно стоит отметить, что, хотя гипотония и ассоциировалась с более низкой фильтрационной функцией почек, достоверной разницы между дозами петлевых диуретиков и сроками внутривенной диуретической терапии при сравнении групп выявлено не было (таблица 11).

Анализ сроков госпитализации также не выявил достоверных различий между группами (таблица 11).

Таблица 11 – Доза и длительность внутривенной диуретической терапии, сроки госпитализации

Показатель	САД>120 мм. рт. ст. (n=357)	САД 90-120 мм. рт. ст. (n=147)	САД<90 мм. рт. ст. (n=63)	p
Доза фуросемида в/в, мг	63,33 ± 24,51	65,12 ± 29,43	88,65 ± 33,61	0,512
Длительность введения диуретиков в/в, дней	7,34 (3,11; 9,78)	7,86 (3,90; 11,21)	9,31 (6,82; 12,30)	0,321
Длительность госпитализации, дней	15,99 (11,21; 17,59)	17,31 (12,56; 20,89)	19,10 (12,98; 26,89)	0,221

3.4 Пилотное проспективное исследование цитокинового профиля у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Как уже говорилось выше ИЛ-6 — это уникальный цитокин, обладающий как противовоспалительными свойствами, реализуемыми трансмембранным путем, так и провоспалительными эффектами, реализующимися транс-сигнальным путем, опосредованно через растворимый рецептор рИЛ-6Р. Однако, в рецепторный комплекс ИЛ-6 также входит уникальный белок растворимый sgp130, который способен связывать комплекс ИЛ-6/рИЛ-6Р, тем самым прерывая данный путь передачи сигнала.

Для подтверждения данной теории о том, что медиаторы воспаления, а именно ИЛ-6 и его рецепторный комплекс, в частности, играют важную роль в патогенезе СН. На первом этапе мы сравнивали цитокиновые профили пациентов с СН 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 был включен 61 пациент с СН и 14 здоровых добровольцев.

Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Клинико-лабораторные характеристики описаны в таблице (таблица 12).

Таблица 12 – Сравнение цитокиновых профилей больных с СН и здоровых добровольцев

Параметр	СН, n= 61	Добровольцы, n = 14	p
Возраст, лет	57 (54; 60)	54 (49; 62)	0,932
Мужчины (%)	56 (91,8)	14 (85,7)	0,765
ИЛ-6, пг/мл	3,89 (2,55; 7,09)	3,0 (2,11; 3,96)	0,0037
pИЛ-6Р, нг/мл	40,0 (35,0; 48,0)	35,58 (29,29; 40,74)	0,041
sgp130, нг/мл	374,0 (328,8; 438,5)	326,52 (296,56; 360,82)	0,007

Таким образом, было выявлено, что уровень ИЛ-6 был достоверно выше в крови пациентов с СН, нежели у здоровых добровольцев (медиана: 3,89 ИКР: 2,55 - 7,09 vs 3,00 ИКР 2,11 - 3,96 пг/мл, Δ -0,89пг/мл, $p = 0,0037$).

Уровень растворимого рецептора ИЛ-6 (медиана: 40,0 ИКР: 35,0 - 48,0 vs 35,58 ИКР 29,29 - 40,74 нг/мл, Δ -4,42 нг/мл, $p = 0,04$), так же, как и уровень sgp130 (медиана: 374,0 ИКР: 328,8 - 438,5 vs 326,52 ИКР 296,56 - 360,82 нг/мл, Δ -47,48 нг/мл, $p = 0,007$) также оказался значительно выше в группе пациентов с сердечной недостаточностью.

Это позволило нам предположить, что ИЛ-6 и компоненты его рецепторного комплекса, возможно, принимают активное участие в патогенезе сердечной недостаточности, что требует более пристального их изучения.

Мы также оценивали связь между уровнями ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса 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.

Клинические характеристики групп представлены в таблице (таблица 13).

Таблица 13 – Клинико-лабораторные характеристики больных с СН, разделенных на группы в зависимости от этиологии

Параметр	ИБС, n = 29	АГ, n = 19	ДКМП, n = 13	p
Возраст, лет	62 (55; 68)	54 (48; 65)	47 (41; 56)	0,001
Мужчины (%)	25 (86)	17 (90)	12 (92)	0,838
ФК ХСН по NYHA (II, III)	5/24 (17/83)	6/13 (32/68)	9/4 (69/31)	0,004
ФВЛЖ %	30 (25; 35)	27 (23; 35)	26 (24; 32)	0,523
САД, мм. рт. ст.	120 (107; 138)	136 (115; 150)	110 (105; 123)	0,020
ДАД, мм. рт. ст.	80 (70; 85)	80 (70; 90)	70 (70; 87,5)	0,379
ЧСС, уд/мин	80 (68; 90)	88 (70; 100)	83 (70; 115)	0,122
Степень митральной регургитации (1, 2, 3), абс. (%)	4/15/10 (14/52/34)	3/10/6 (16/52/32)	2/6/5 (15/46/38)	0,995
Застой по Rg, абс. (%)	27 (93)	16 (84)	8 (61)	0,038
АГ, абс. (%)	23 (79)	19 (100)	4 (31)	0,000
ИБС, абс. (%)	29 (100)	1 (5)	0 (0)	0,000
NT-proBNP, пг/мл	822 (318; 1615)	703 (353; 1496)	422 (180; 804)	0,151

Продолжение Таблицы 13

Креатинин, мкмоль/л	77 (71; 105)	104 (96; 140)	88 (72; 117)	0,057
ИЛ-6, пг/мл	4,68 (2,50; 9,08)	3,89 (2,61; 6,93)	2,76 (2,40; 4,04)	0,194
pИЛ-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

Таким образом, на данном этапе работы при данном типе деления на группы, достоверной разницы уровней как NT-proBNP, так и компонентов рецепторного комплекса ИЛ-6, выявлено не было.

3.5 Решающие правила деления 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. При сравнении АГ и ДКМП достоверные различия отмечались в уровне САД ($p = 0,007$), возрасте ($p = 0,025$), распределении ФК по NYHA ($p = 0,036$) и наличии АГ в анамнезе ($p = 0,000$).

При сравнении групп АГ и ИБС статистически значимые различия отмечались в уровнях САД ($p = 0,047$), креатинина ($p = 0,02$), наличия АГ ($p = 0,025$) и ИБС ($p = 0,000$) в анамнезе.

При сравнении групп ДКМП и ИБС достоверно значимо различались показатели ФК по NYHA ($p = 0,001$), NT-proBNP ($p = 0,046$), наличия застоя по данным Rg ($p = 0,011$), а также наличия АГ ($p = 0,002$) и ИБС ($p = 0,000$) в анамнезе.

Далее был проведен дискриминантный анализ.

Далее мы провели логистический регрессионный анализ с включением в модель показателей, которые или статистически значимо различались между

группами, или имели клиническое значение (в том числе уровни ИЛ-6, рИЛ-6Р и sgp130).

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 [115]. Объект, характеризующийся значениями $x = (x_1, x_2, \dots, x_p)$ признаков, необходимо отнести к одной из p -мерных совокупностей A или B , заданных своими распределениями [116,117].

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 [118].

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 – рИЛ-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 – рИЛ-6Р.

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

Для группы больных ИБС: $Z5 = -2,046 \times 10^{-5} \times X1 + 0,626 \times X2 + 13,787 \times X3 - 0,000 \times X4 - 3,620 \times X5 + 10,816 \times X6 + 0,286 \times X7 - 0,189 \times X8 - 48,450$.

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; $X7$ – pИЛ-6P; $X8$ – ИЛ-6.

Для количественных показателей в формулу вставлялось цифровое значение, соответствующее данному показателю (для анализов крови – уровень концентрации данного показателя в крови, в то время как для качественных показателей в формулу вставлялся «0» при отсутствии данного признака у пациента и «1» при его наличии.» [107].

Проверку качества дискриминантных функций проводили на обучающей выборке методом скользящего экзамена [107].

Чувствительность и специфичность данных моделей для попарных классификаций представлены в таблице (таблица 14).

Таблица 14 – 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
	Скользящий экзамен	100	100
АГ и ДКМП	Обучающая выборка	69,2	94,7
	Скользящий экзамен	69,2	94,7

Продолжение Таблицы 14

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 14), для ИБС и ДКМП – $0,907 \pm 0,053$ (рисунок 15) [114].

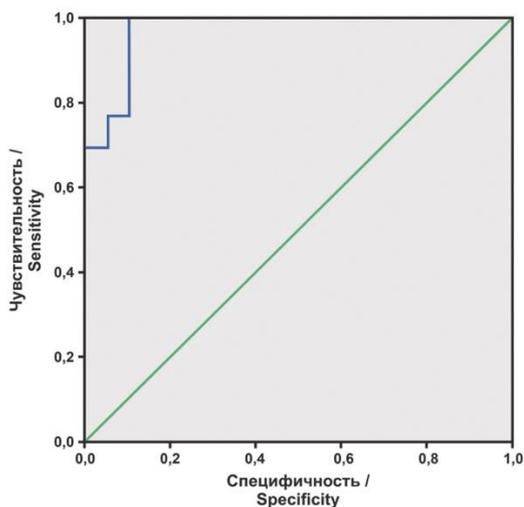


Рисунок 14 – График ROC-кривой оценки качества для разделения больных на группы АГ и ДКМП [114]

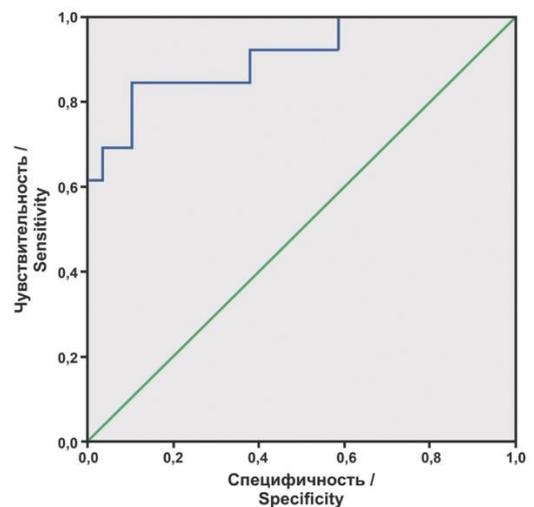


Рисунок 15 – График ROC-кривой оценки качества для разделения больных на группы ИБС и ДКМП [114]

Примеры применения решающих правил:

Пример 1.

Пациент 44 лет с жалобами на одышку, отечность ног. В анамнезе длительно имеющаяся неконтролируемая артериальная гипертензия и перенесенный острый

миокардит. Необходимо проведение дифференциальной диагностики между ДКМП и АГ для установления этиологии ХСН.

Для этого использовались комплексные линейно-дискриминантные формы Z_3 и Z_4 . На основании подстановки переменных в формулу было выявлено, что $Z_3 < Z_4$. Таким образом, этиологией ХСН является ДКМП.

Пример 2.

Пациент 56 лет с жалобами на одышку, отеки нижних конечностей, снижение толерантности к физическим нагрузкам. В анамнезе имеется сахарный диабет и перенесенный миокардит. Для решения вопроса об этиологии ХСН проведено сравнение комплексных линейно-дискриминантных функций Z_5 и Z_6 . Конечные значения расчета продемонстрировали что $Z_5 \geq Z_6$, то есть, ведущим этиологическим фактором сердечной недостаточности является ИБС. Проводилась усиленная противоишемическая терапия, на фоне которой наблюдается значительное улучшение клинической симптоматики.

Пример 3.

Больной 50 лет с отягощенным анамнезом, выраженной дислипидемией, длительно существующей артериальной гипертензией. Поступает в стационар с жалобами на одышку, снижение толерантности к физическим нагрузкам, отеки ног. Для решения вопроса о необходимости проведения реваскуляризации коронарных артерий в условиях неубедительных результатов нагрузочных тестов проводилось возможное определение этиологии – ИБС или АГ.

Для этого, использовались комплексные линейно-дискриминантные формы Z_1 и Z_2 . По результатам анализа было выявлено, что $Z_2 < Z_1$. Таким образом, основной этиологической причиной СН является ИБС. Ангиопластика со стентированием коронарных артерий привела к значительному улучшению состояния больного.

Таким образом, данная методика определения этиологии СН позволяет подобрать индивидуальный подход к определению лечебной стратегии пациента, а также проводить контроль эффективности проводимой терапии.

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

В дальнейшем мы выявляли возможную связь между уровнями ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса с выраженностью симптоматики ХСН.

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

Клинические характеристики групп представлены в таблице (таблица 15).

Таблица 15 – Клинико-лабораторные характеристики больных с СН, 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
Мужчины/Женщины, абс.(%)	19/1(95/5)	35/6 (85/15)	0,409
Этиология ХСН (ИБС, АГ, ДКМП), абс. (%)	5/6/9 (25/30/45)	24/13/4 (58,5/31,7/9,8)	0,004
ФВЛЖ, абс. (%)	27,5 (25; 31,75)	30 (23,5; 35)	0,595
АД систолическое, мм рт. ст.	120 (105,25– 140)	120 (110–140)	0,871
АД диастолическое, мм рт. ст.	80 (70–88,75)	80 (70–85)	0,374
ЧСС уд./мин	70 (68,50–92,75)	85 (70–96)	0,725

Продолжение Таблицы 15

Степень митральной регургитации (1, 2, 3), абс. (%)	4/11/5 (20/55/25)	5/20/16 (12,2/48,8/39)	0,490
Застой Rg, абс. (%)	15 (75)	36 (88)	0,205
Диастолическая дисфункция, абс. (%)	15 (75)	33 (80)	0,741
Статины, абс. (%)	10 (50)	22 (54)	1,000
АГ, абс. (%)	12 (60)	34 (83)	0,641
ИБС, абс. (%)	5 (25)	25 (61)	0,132
Сахарный диабет, абс. (%)	3 (15)	8 (20)	0,350
Креатинин (мкмоль/л)	88 (74; 130)	101 (72,5; 112,25)	0,432
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

Группы достоверно различались по возрасту (медиана: 50,5 ИКР: 42,75 - 58,25 vs 62 ИКР 53 - 67 лет, для II и III ФК, $p = 0,04$). По остальным клиническим параметрам группы были сопоставимы.

При оценке лабораторных показателей было выявлено, что уровни как sgp130 (медиана: 333 ИКР: 309 - 359 vs 415 ИКР: 355 - 469 нг/мл, $p < 0,05$), так и NT-proBNP. (медиана: 395,5 ИКР: 224,5 - 825 vs 793 ИКР: 408,5 - 1746,5 пг/мл, $p < 0,05$), были статистически значимо выше у больных III ФК (рисунки 16 и 17).

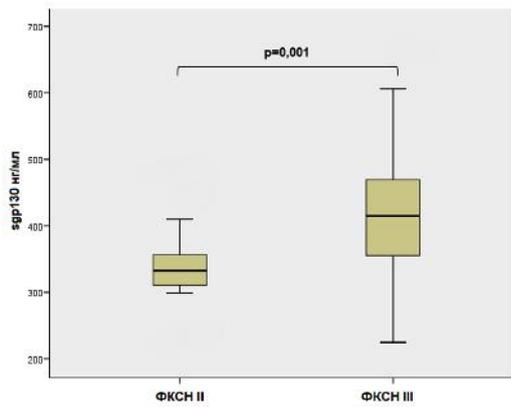


Рисунок 16-График интер-квартельных размахов, медиан максимальных и минимальных значений sgr130; p — значение приведено для критерия Манна-Уитни

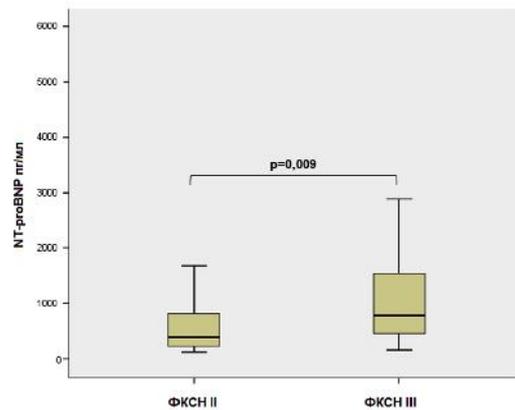


Рисунок 17-График интер-квартельных размахов, медиан максимальных и минимальных значений NT-proBNP; p — значение приведено для критерия Манна- Уитни

Далее мы провели логистический регрессионный анализ с включением в модель показателей, которые или статистически значимо различались между группами, или имели клиническое значение.

Таким образом, в анализы были включены такие показатели, как возраст, пол, наличие ИБС, наличие АГ, наличия диастолической дисфункции, показателей фракции выброса левого желудочка, уровней NT-proBNP, креатинина и sgr130. Данный анализ подтвердил наличие достоверно значимой связи между уровнями sgr130 и выраженностью симптоматики заболевания (функциональным классом СН) (ОШ = 1,019 (ДИ 1,006 - 1,0031)), $p = 0,003$) (таблица 16).» [37].

Таблица 16 – 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

Продолжение Таблицы 16

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 связь между уровнями NT-proBNP и sgp130 [$r=0,324$; $p=0,011$] (рисунок 18) [37].

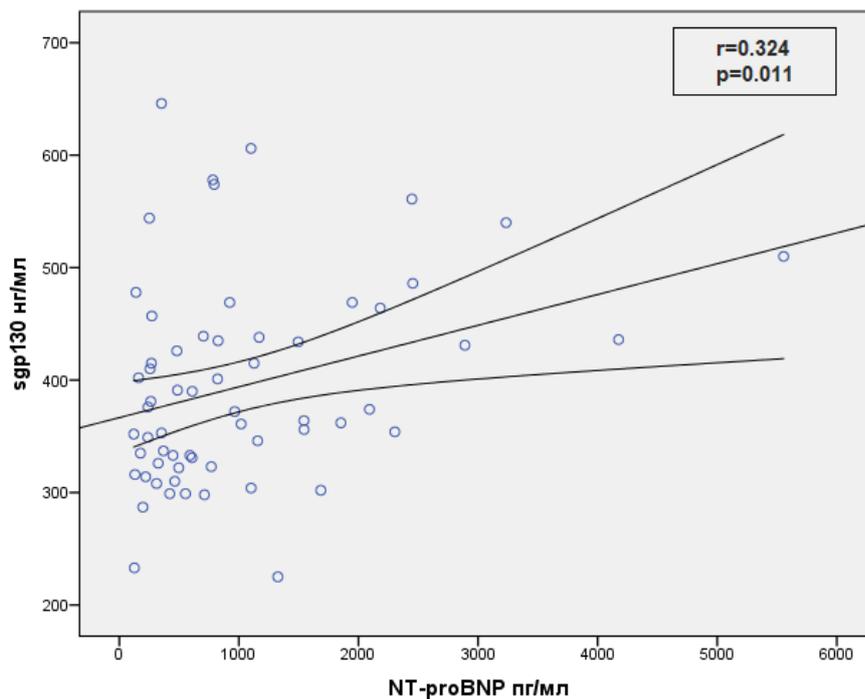


Рисунок 18 – Корреляция между уровнями NT-proBNP и sgp130

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 [37].

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, такие как возраст ($p = 0,003$), N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) ($p = 0,009$), sgp130 ($p = 0,001$), этиология ХСН ($p = 0,004$) и ИБС ($p = 0,008$). Дополнительно, в дискриминантный анализ были включены переменные, которые имеют существенное значение в клинике (АД систолическое, АД диастолическое, ИЛ-6).

Классификация ХСН по функциональным классам заболевания (NYHA) основывается на оценке тяжести состояния пациентов по клиническим проявлениям болезни. Показатели АД используются в клинической практике для назначения необходимой фармакотерапии и контроля за ее эффективностью. Кроме того, отклонения данного показателя в ту или иную сторону являются факторами риска декомпенсации клинического состояния больного. Именно поэтому в дискриминантный анализ были включены такие переменные, как АД систолическое и АД диастолическое.

ИЛ-6 – это еще одна переменная, которая была отобрана в качестве клинически значимой. В настоящее время ИЛ-6 рассматривается в качестве одного из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. Показано, что высокий уровень ИЛ-6 коррелирует с более тяжелым течением ХСН и смертностью пациентов. Провоспалительные эффекты ИЛ-6 реализуются транс-сигнальным путем. Ингибитором транс-сигнального пути ИЛ-6, циркулирующим в плазме крови, является sgp130. Показано, что повышение или понижение sgp130 зависит от степени воспалительного процесса. Данный показатель также был включен в дискриминантный анализ для разработки решающего правила.

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:

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

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

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

Таблица 17 – 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

Примечание: ЛДФ – линейные дискриминантные функции; ХСН – хроническая

сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; NT-proBNP – N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона; АД – артериальное давление; ИЛ-6 – интерлейкин 6.

Качество дискриминантной функции было проверено на обучающей выборке и методом скользящего экзамена. Результаты представлены в таблицах 18 и 19.

Таблица 18 – 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; здесь и в таблице 18.

Таблица 19 – 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 – ко II ФК ХСН.

Следует отметить, что для оценки надежности диагностического теста применяют такие показатели, как чувствительность и специфичность. Так как в задачи данного теста не входила классификация пациентов на больных и здоровых, то за «больных» мы приняли пациентов, относящихся к III ФК ХСН, а за «здоровых» – пациентов со II ФК ХСН. Таким образом, при использовании обучающей выборки чувствительность данной модели составляла $Se = (32/(32 + 9)) \times 100\% = 78\%$, а специфичность – $Sp = (15/(15 + 5)) \times 100\% = 75\%$. При использовании метода скользящего экзамена чувствительность составляла $Se = (30/(30 + 11)) \times 100\% = 73,2\%$, а специфичность – $Sp = (14/(14 + 6)) \times 100\% = 70\%$. Для оценки качества полученной модели по разделению двух классов была построена ROC-кривая (рисунок 19) – график зависимости количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. Для построения ROC-кривой была создана новая переменная $Z = Z1 - Z2$.

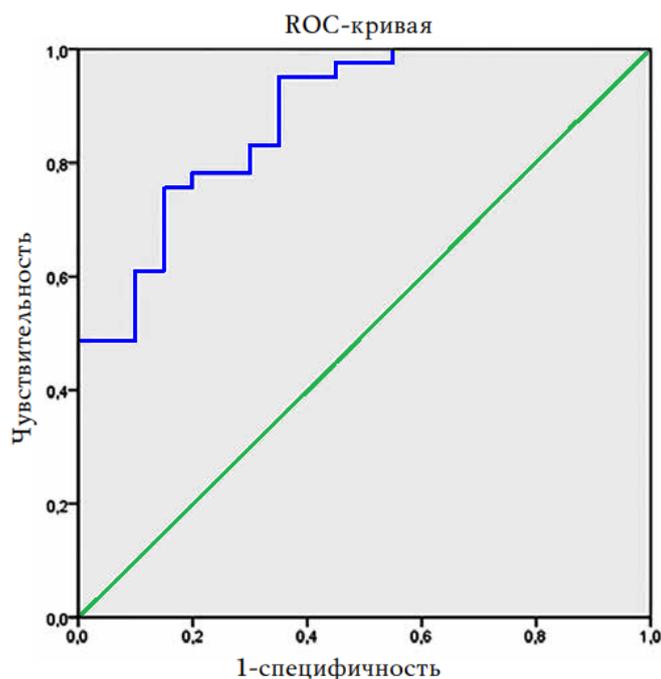


Рисунок 19 – График ROC-кривой для оценки качества разработанной модели по разделению больных на II и III ФК

Известно, что если модель идеальна, то ее чувствительность и специфичность будут соответствовать 100%. Поскольку на практике добиться таких результатов сложно, используют порог отсечения (cut-off value) – наиболее адекватную точку отсечения одной диагностируемой группы от другой.

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 ко II ФК ХСН. Кроме того, для оценки качества модели используют такой показатель, как площадь под ROC-кривой, и чем больше ее значение, тем лучше качество модели. Так, в данном исследовании ROC -кривая = $0,879 \pm 0,045$, что соответствует очень хорошему (0,8–0,9) качеству полученной модели [119].

ГЛАВА 4 ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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 (ингибиторы АПФ/БРА/валсартан+саубитрил; бета-адреноблокаторы; АМКР). Клинические характеристики больных приведены в таблице (таблица 20).

Таблица 20 – Клинические характеристики пациентов

Клинические характеристики	Все исследуемые (n=110)
Мужской пол, n (%)	86 (78,2)
Возраст (годы)	64 (56,5; 70)
ФВЛЖ (%)	34 (27; 50)
ИМТ (кг/м ²)	31 (26,75; 35)
ЧСС (уд/мин)	80,5 (70,75; 100)
САД (мм. рт. ст.)	120 (110; 130,5)
ДАД (мм. рт. ст.)	80 (70; 80)
Курение n (%)	51 (46,4)
ИБС n (%)	54 (49,1)
ПИКС n (%)	50 (45,5)
ТБКА n (%)	32 (29,1)
АКШ n (%)	10 (9,1)

Продолжение Таблицы 20

СД n (%)	32 (29,1)
АГ n (%)	79 (71,8)
ФП n (%)	78 (70,9)
ОНМК n (%)	12 (10,9)
ХОБЛ n (%)	17 (15,5)

Для третьего этапа нами были отобраны компоненты системы ИЛ-6 (ИЛ-6; sgp130; pИЛ-6Р), которые показали необходимость их дальнейшего изучения по результатам второго этапа нашей работы.

4.1 Связь концентраций интерлейкина-6 и его рецепторного комплекса с этиологией хронической сердечной недостаточности

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 (рисунок 20).



Рисунок 20 – Разделение пациентов по этиологии

При сравнении групп было выявлено, что в группе СНнФВ неишемического генеза медиана возраста была достоверно ниже, чем в других группах (медиана: 57 интерквартильный размах (ИКР): 43,63 vs 68,5 ИКР: 63 – 73,5, vs 65 ИКР: 58 – 69 для групп СНсФВ и СНнФВ ишемического генеза соответственно, $p < 0,05$).

Также в группе СНнФВ неишемического генеза была отмечена более высокая СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ (медиана: 81,0 ИКР: 59 – 90 vs 63,5 ИКР: 54,5 – 79,5, vs 66 ИКР: 52– 82, мл/мин/1,73м² для групп СНсФВ и СНнФВ ишемического генеза соответственно, ($p < 0,05$), что можно объяснить более низким возрастом в данной группе.

Систолическое АД (медиана: 130 ИКР: 115 – 145 vs 110 ИКР: 104 – 122, vs 118 ИКР: 100 – 130, мм. рт. ст. для групп СНсФВ, СНнФВ неишемического генеза и СНнФВ ишемического генеза, $p < 0,05$), как и индекс массы тела (ИМТ) были статистически значимо выше в группе СНсФВ (медиана: 32,5 ИКР: 28,5 – 37 vs 30 ИКР: 28 – 34 vs 32 ИКР: 26 – 34 кг/м², для групп СНсФВ, СНнФВ неишемического генеза и СНнФВ ишемического генеза соответственно, $p < 0,05$).

Из лабораторных показателей статистически значимое различие отмечалось в уровнях ВНР, который был значимо ниже в группе СНсФВ (медиана: 412,7 ИКР: 146,4 – 602,6 vs 1013,5 ИКР 506,4 – 2429,9, vs 920,5 ИКР: 583,5 – 1793,6 пг/мл, для групп СНсФВ, СНнФВ неишемического генеза и СНнФВ ишемического генеза

соответственно, $p < 0,05$). Клинические характеристики больных приведены в таблице (таблица 21).

Таблица 21 – Клинико-лабораторные характеристики больных с СН, разделенных на группы в зависимости от этиологии

	Группа			р
	СНсФВ	СНнФВ неишемического генеза	СНнФВ ишемического генеза	
Возраст (годы)	68,5 (63; 73,5)	57 (43; 63)	65 (58; 69)	0,031
ФВЛЖ (%)	51,5 (50; 58)	28 (22; 33)	32 (25; 36)	0,011
ИМТ (кг/м ²)	32,5 (28,5; 37)	30 (28; 34)	30 (26; 34)	0,037
ЧСС (уд/мин)	87,5 (72,5; 109)	87 (70; 104)	78 (70; 94)	0,531
САД (мм. рт. ст.)	130 (115; 145)	110 (104; 122)	118 (100; 130)	0,023
ДАД (мм. рт. ст.)	80 (70; 85)	70 (70; 80)	80 (70; 86)	0,321
Креатинин (мкмоль/л)	94,5 (76,05; 108)	88,8 (79,8; 116)	100 (86; 120,1)	0,755
СКФ СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м ²)	63,5 (54,5; 79,5)	81 (59; 90)	66 (52; 82)	0,030
Na ⁺ (ммоль/л)	142 (140; 143)	140 (138; 142)	140 (138; 142)	0,851
K ⁺ (ммоль/л)	4,7 (4,4; 5)	4,5 (4,1; 5)	4,6 (4,2; 5)	0,881
Hb (г/дл)	14,32 (12,76; 15,74)	14,25 (12,63; 15,85)	14 (12,99; 15,69)	0,532
BNP (пг/мл)	412,7 (146,4; 602,6)	1013,55 (506,4; 2429,9)	920,5 (583,5; 1793,6)	0,041
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	7,2 (5,8; 8,2)	7,2 (5,6; 9,1)	7 (6,1; 8,5)	0,915
СОЭ (мм/ч)	8 (2; 18,5)	5 (2; 12)	7 (3; 15)	0,121

Продолжение Таблицы 21

ОХС (ммоль/л)	4,03 (3,55; 4,44)	3,9 (3,12; 4,31)	3,56 (3; 4)	0,042
ТГ (ммоль/л)	1,19 (0,98; 1,63)	1 (0,86; 1,42)	1,01 (0,95; 1,39)	0,245
ЛПВП (ммоль/л)	1 (0,78; 1,09)	1 (0,74; 1,06)	0,9 (0,73; 1,01)	0,663
ЛПНП (ммоль/л)	2,38 (2,01; 2,87)	2,19 (1,81; 2,8)	2,07 (1,56; 2,42)	0,335
Билирубин (мкмоль/л)	18,5 (15,35; 21,75)	28,1 (24; 40,6)	28,4 (20,30; 36,5)	0,048
АСТ (Ед/л)	25,50 (21,5; 33)	24 (20; 33)	23 (18; 28)	0,424
АЛТ (Ед/л)	24 (17; 36)	20 (15; 36)	20 (17; 28)	0,653
Белок (г/л)	71 (68,5; 75)	70 (65; 72)	68 (64; 72,6)	0,046
ИЛ-6 (пг/мл)	6,35 (3,57; 10,89)	9,24 (4,6; 17,89)	9,46 (7,23; 15,54)	0,015
pИЛ-6P (нг/мл)	61,3 (45,35; 77,34)	62,73 (43,63; 80,62)	57,29 (49,62; 66,57)	0,745
sgp130 (нг/мл)	498,5 (415,29; 630,44)	557,04 (481,91; 609,16)	524,96 (421,25; 634,57)	0,312
ИЛ-6(2) (пг/мл)	5,86 (4,4; 7,29)	5,46 (4,23; 7,6)	5,31 (3,35; 8,75)	0,451
sgp130(2) (нг/мл)	385,35 (348,2; 515,36)	448,55 (343,54; 553,11)	447,67 (370,76; 548,63)	0,815
pИЛ-6P(2) (нг/мл)	70,81 (57,74; 82,17)	69,69 (55,61; 78,7)	63,49 (54,47; 71,54)	0,457

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

4.2 Связь концентраций интерлейкина-6 и компонентов его рецепторного комплекса с выраженностью симптомов хронической сердечной недостаточности

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

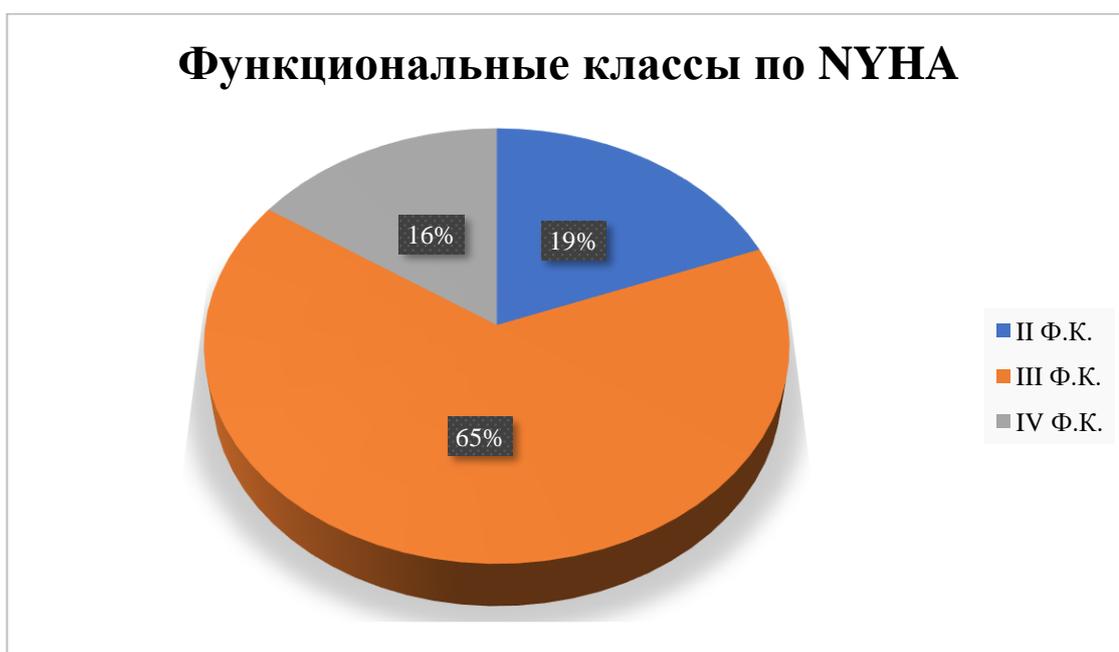


Рисунок 21 – Разделение больных по функциональным классам

Клинические характеристики больных приведены в таблице (таблица 22).

Таблица 22 – Клинико-лабораторные характеристики больных с СН, разделенных на группы в зависимости от функциональных классов

	ФК по NYHA			p
	II ФК	III ФК	IV ФК	
	Медиана	Медиана	Медиана	
Возраст (годы)	59 (46; 66)	64,5 (57,5; 71)	66 (61; 71)	0,048
ФВЛЖ (%)	33 (27; 50)	35 (28; 50)	32 (20; 35)	0,035

Продолжение Таблицы 22

ИМТ (кг/м ²)	30 (26; 36)	31 (27,5; 34)	34 (26; 36)	0,551
ЧСС (уд/мин)	83 (68; 93)	80,5 (72; 100,5)	80 (70; 100)	0,612
САД (мм. рт. ст.)	130 (112; 140)	120 (108; 131)	110 (100; 120)	0,001
ДАД (мм. рт. ст.)	80 (74; 90)	80 (70; 80)	70 (64; 80)	0,116
Креатинин (мкмоль/л)	94 (85,10; 111,4)	92,7 (78,65; 111,5)	123,5 (93; 158,9)	0,001
СКФ СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м ²)	76 (60; 89)	70 (54,5; 86)	44 (35; 68)	0,037
Na ⁺ (ммоль/л)	141 (139;142)	141 (139;142)	138 (136;142)	0,751
K ⁺ (ммоль/л)	4,6 (4,3; 5,1)	4,5 (4,2; 5)	4,6 (4,1; 5)	0,619
Hb (г/дл)	14,41 (13,72; 16,20)	14 (12,72; 15,68)	14,32 (12,71; 14,69)	0,577
BNP (пг/мл)	500,6 (238; 837,8)	742,2 (375,6; 1537,2)	1793,6 (777,3; 2557,4)	0,001
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	7,9 (6,4; 9,6)	7,1 (6,05; 8,3)	6,1 (5,8; 8,6)	0,096
СОЭ (мм/ч)	5 (2; 8)	7,5 (3; 15)	10 (4; 15)	0,079
ОХС (ммоль/л)	4,13 (3,35; 5)	3,81 (3,23; 4,19)	3,07 (2,77; 3,6)	0,042
ТГ (ммоль/л)	1,33 (1,11; 2,1)	1,01 (0,95; 1,46)	1 (0,82;1)	0,029
ЛПВП (ммоль/л)	0,9 (0,72; 1,04)	1 (0,76; 1,07)	0,91 (0,75;1)	1,000
ЛПНП (ммоль/л)	2,36 (1,93; 3,01)	2,18 (1,98; 2,74)	1,7 (1,37; 2,4)	0,041

Продолжение Таблицы 22

Билирубин (мкмоль/л)	25,5 (17; 31,9)	25,35 (17,9; 33,2)	28,3 (20;35,1)	0,319
АСТ (Ед/л)	25 (19; 29)	23,9 (20; 27,5)	28 (21; 39)	0,227
АЛТ (Ед/л)	24 (19; 36)	19,5 (16; 29)	23 (18; 31)	0,752
Белок (г/л)	71 (69; 73,7)	69,9 (65;73)	68 (61; 72)	0,111
ИЛ-6 (пг/мл)	6,56 (3,66; 8,26)	8,88 (3,76; 15,42)	10,47 (9; 18,94)	0,001
pИЛ-6P (нг/мл)	56,61 (44,35; 67,66)	58,99 (49,3; 78,82)	60,73 (37,85; 85,03)	0,332
sgp130 (нг/мл)	429,55 (371,29; 497,87)	543,13 (450,08; 626,88)	626,07 (521,16; 738,94)	0,001
ИЛ-6(2) (пг/мл)	5,86 (4,64; 8,01)	5,51 (3,52; 7,37)	7,76 (3,1; 9,09)	0,951
sgp130(2) (нг/мл)	483,18 (340,39; 582,04)	425,13 (352,22; 528,25)	519,07 (423,43; 754,08)	0,089
pИЛ-6P(2) (нг/мл)	63,56 (49,59; 70,6)	69,23 (58,13; 79,51)	54,54 (49,76; 71,54)	0,784

При сравнении групп был выявлен более молодой возраст в группе II ФК (медиана: 59 ИКР: 46 – 66 vs 64,5 ИКР: 57,5 – 71, vs 66 ИКР: 61 – 67 лет соответственно, для II, III и IV ФК соответственно, $p < 0,05$).

Систолическое АД также было достоверно выше у больных II ФК (медиана: 130 ИКР: 112 - 140 vs 120 ИКР: 108 - 131, vs 110 ИКР: 100 - 120 мм. рт. ст. для II, III и IV ФК соответственно, $p < 0,05$).

Фильтрационная функция почек также зависела от тяжести ХСН и была достоверно лучше у больных более низкого ФК в сравнении с более высоким ФК (СКФ по СКД-ЕРІ медиана: 76 ИКР: 60 - 89 vs 70 ИКР: 54,5 - 86, vs 44 ИКР: 44 - 35 мл/мин/1,73м² для II, III и IV ФК соответственно, $p < 0,05$).

Уровень BNP также ожидаемо напрямую зависел от тяжести ХСН и был

достоверно выше у больных более высокого ФК (медиана: 500,6 ИКР: 238 – 837,8 vs 742,2 ИКР: 375,6 – 1537,2, vs 1793,6 ИКР: 777,3 – 2557,4 пг/мл для II, III и IV ФК соответственно, $p < 0,05$).

При изучении цитокинового профиля групп был выявлен достоверно более высокий уровень как ИЛ-6 (медиана: 6,56 ИКР: 3,66 – 8,26 vs 8,88 ИКР: 3,76 – 15,42, vs 10,47 ИКР: 9 – 18,94 пг/мл для II, III и IV ФК соответственно, $p < 0,05$), так и sgp130 у пациентов более высокого ФК (медиана: 429,55 ИКР: 371,29 – 497,87 vs 543,13 ИКР: 450,08 – 626,88, vs 626,07 ИКР: 521,16 – 738,94 нг/мл для II, III и IV ФК соответственно, $p < 0,05$).

При этом концентрация рИЛ-6Р достоверно между группами не различалась (медиана: 56,61 ИКР: 44,35 – 67,66 vs 58,99 ИКР: 49,3 – 78,82, vs 60,73 ИКР: 37,85 – 85,03 нг/мл для II, III и IV ФК соответственно, $p > 0,05$).

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.

4.3 Связь концентрации интерлейкина-6 и компонентов его рецепторного комплекса с уровнем фракции выброса левого желудочка

На следующем этапе мы изучали цитокиновый профиль больных, разделенных на две группы в зависимости от значения ФВЛЖ.

Так в группу СНсФВЛЖ попали 32 пациента, а в группу СНнФВЛЖ – 78 больных.

Было выявлено, что уровень ИМТ (медиана: 32,5 ИКР: 28,5 - 375 vs 30 ИКР: 25 - 35, кг/м²) и уровень САД (медиана: 130 ИКР: 115 - 145 vs 113,5 ИКР: 104 - 130, мм. рт. ст.) оказались достоверно выше у пациентов с сохранной ФВЛЖ ($p < 0,05$).

Уровень некоторых лабораторных показателей также различался между группами.

В частности, уровни натрия, общего холестерина и общего белка оказались статистически значимо выше в крови больных с сохранной ФВЛЖ (медиана: 142 ИКР: 140 - 143 vs 140 ИКР: 138 - 142, ммоль/л; медиана: 4,03 ИКР: 3,55 – 4,44 vs 3,62 ИКР: 3 – 4,12, ммоль/л; медиана: 71 ИКР: 68,5 - 75 vs 69 ИКР: 65 - 72, г/л для уровней натрия, ОХС и общего белка соответственно. $p < 0,05$).

В тоже время, 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. $p < 0,05$).

Клинические характеристики больных приведены в таблице (таблица 23).

Таблица 23 – Клинико-лабораторные характеристики больных с СН, разделенных на группы в зависимости от уровня ФВЛЖ

	ФВЛЖ		
	ФВЛЖ>50% (n=32)	ФВЛЖ<40% (n=78)	р
	Медиана	Медиана	
Возраст (годы)	68,5 (63; 73,5)	61,5 (54; 67)	0,001
ФВЛЖ (%)	51,5 (50; 58)	30 (25; 35)	0,001
ИМТ (кг/м ²)	32,5 (28,5; 37)	30 (26; 34)	0,017
ЧСС (уд/мин)	87,5 (72,5; 109)	80 (70; 98)	0,381
САД (мм. рт. ст.)	130 (115; 145)	113,5 (104; 130)	0,001
ДАД (мм. рт. ст.)	80 (70; 85)	73 (70; 80)	0,071
Креатинин (мкмоль/л)	94,5 (76,05; 108)	95,1 (82,2; 117,9)	0,295
СКФ СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м ²)	63,5 (54,5; 79,5)	71 (53; 89)	0,273

Продолжение Таблицы 23

Na ⁺ (ммоль/л)	142 (140; 143)	140 (138; 142)	0,032
K ⁺ (ммоль/л)	4,7 (4,4; 5)	4,5 (4,1; 5)	0,187
Hb (г/дл)	14,32 (12,76; 15,74)	14,17 (12,99; 15,69)	0,932
BNP (пг/мл)	412,7 (146,4; 602,6)	971,85 (582,95; 2004,85)	0,001
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	7,2 (5,8; 8,2)	7,1 (6; 8,6)	0,549
СОЭ (мм/ч)	8 (2; 18,5)	6 (3; 14)	0,496
ОХС (ммоль/л)	4,03 (3,55; 4,44)	3,62 (3; 4,12)	0,041
ТГ (ммоль/л)	1,19 (0,98; 1,63)	1 (0,9; 1,39)	0,195
ЛПВП (ммоль/л)	1 (0,78; 1,09)	1 (0,74; 1,04)	0,357
ЛПНП (ммоль/л)	2,38 (2,01; 2,82)	2,09 (1,7; 2,6)	0,108
Билирубин (мкмоль/л)	18,5 (15,35; 21,75)	28,35 (22; 38,2)	0,001
АСТ (Ед/л)	25,5 (21,5; 33)	23,4 (19; 28)	0,137
АЛТ (Ед/л)	24 (17; 36)	20 (16; 30)	0,207
Белок (г/л)	71 (68,5; 75)	69 (65; 72)	0,035
ИЛ-6 (пг/мл)	6,35 (3,57; 10,89)	9,46 (5,25; 15,7)	0,026
pИЛ-6P (нг/мл)	61,3 (45,35; 77,34)	57,82 (47,7; 79,71)	0,997
sgp130 (нг/мл)	498,5 (415,29; 630,44)	543,46 (455,96; 634,29)	0,219
ИЛ-6(2) (пг/мл)	5,86 (4,4; 7,29)	5,36 (3,35; 8,35)	0,959
sgp130(2) (нг/мл)	385,35 (348,2; 515,36)	448,06 (357,74; 550,67)	0,376
pИЛ-6P(2) (нг/мл)	70,81 (57,74; 82,17)	65,75 (54,84; 75,39)	0,277

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.

Результаты регрессионного анализа также подтвердили данную гипотезу о наличии связи между концентрацией ИЛ-6 в крови и ФВЛЖ у пациентов с декомпенсированной СН (таблица 24).

Таблица 24 – Коэффициенты однофакторного логистического регрессионного анализа для ИЛ-6 и ФВЛЖ

Тест	Коэффициент В	р
ИЛ-6 пг/мл	0,07	0,042

Для оценки диагностической значимости данной модели мы провели ROC-анализ (рисунок 22). По результатам анализа площадь под кривой составила 0,637 [0,522; 0,751]. Чувствительность модели составила 71,2%, специфичность 59,4%, $p < 0,05$.

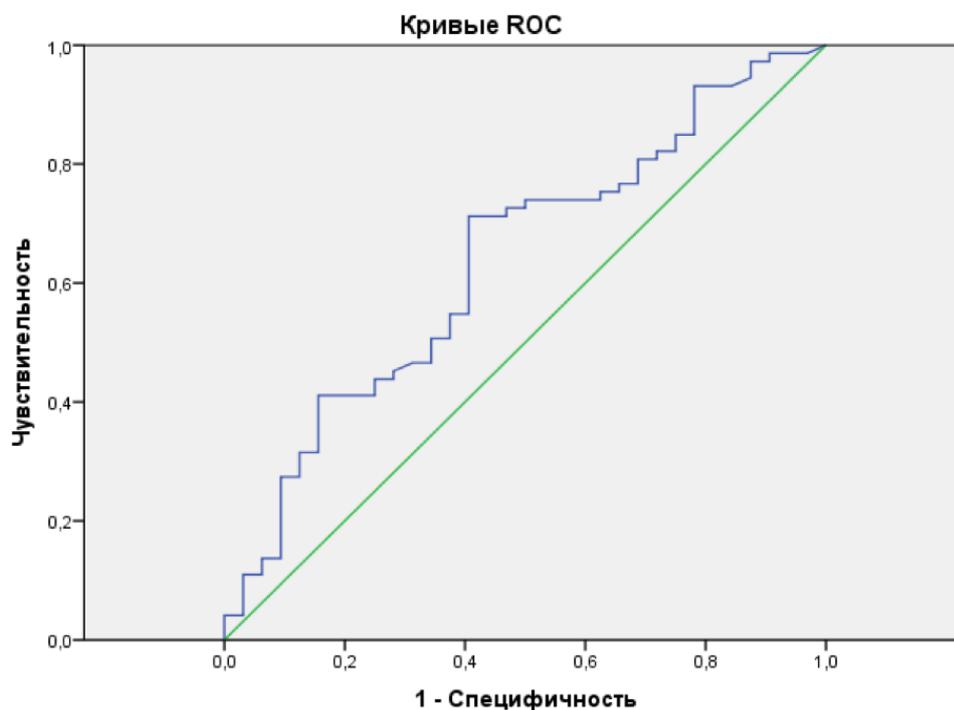


Рисунок 22 – График ROC-кривой оценки качества модели

Остальные показатели цитокинового профиля достоверно между группами не различались.

4.4 Возможность прогнозирования фракции выброса левого желудочка 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.

Классификационная таблица представлена ниже.

Таблица 25 – Классификационная таблица регрессионной модели

			Предсказательная значимость		
			ФВЛЖ		Процент корректных
			>50%	<40%	
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

Продолжение Таблицы 25

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.

В процессе пошагового регрессионного анализа, из представленной модели были исключены следующие переменные: уровень натрия в крови, уровень общего билирубина в крови, уровень ИЛ-6 в крови, уровень систолического АД. Уровень общего холестерина в крови, индекс массы тела.

Коэффициенты бинарной логистической регрессии параметров, вошедших в окончательную модель приведены в таблице (таблица 26).

Таблица 26 – Коэффициенты логистической регрессии для модели прогнозирования ФВЛЖ у пациентов с ОДСН

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

Продолжение Таблицы 26

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 предложенной нами модели прогнозирования уровня ФВЛЖ у пациентов с ОДСН 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 23).

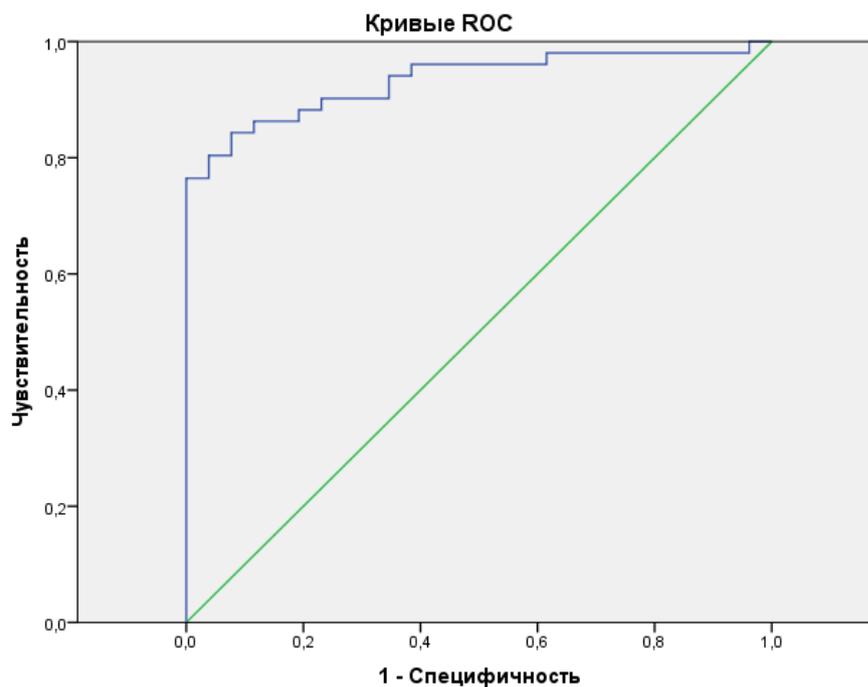


Рисунок 23 – График ROC-кривой оценки качества модели прогнозирования уровня ФВЛЖ у пациентов с ОДСН

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

За 12-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.

Клинические характеристики приведены в таблице (таблица 27).

Таблица 27 – Клинико-лабораторные характеристики больных с СН, разделенных на группы в зависимости от исходов

	Исходы		
	Умершие (n=22)	Живые (n=88)	p
	Медиана	Медиана	
Возраст (годы)	63 (52; 68)	64 (57; 70)	0,466
ФВЛЖ (%)	31 (25; 35)	35 (28; 50)	0,027
ИМТ (кг/м ²)	31 (26; 36)	31 (27; 35)	0,947
ЧСС (уд/мин)	73 (69; 96)	84 (72; 100)	0,164
САД (мм. рт. ст.)	110 (110; 130)	120 (106; 132)	0,607
ДАД (мм. рт. ст.)	70 (64; 90)	80 (70; 80)	0,191
Креатинин (мкмоль/л)	93 (85,6; 138)	95,60 (80; 112,5)	0,272
СКФ СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м ²)	73 (44; 86)	67 (57; 85)	0,927
Na ⁺ (ммоль/л)	141 (138; 142)	140 (139; 142)	0,976
K ⁺ (ммоль/л)	4,6 (4,1; 5)	4,5 (4,2; 5)	1,000
Hb (г/дл)	14,52 (12,46; 15,45)	14,08 (12,8; 15,81)	0,791
BNP (пг/мл)	1417,1 (469,4- 2292,7)	742,2 (371,8; 1537,2)	0,137

Продолжение Таблицы 27

Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	7,5 (5,6; 9,6)	7,2 (6; 8,4)	0,854
СОЭ (мм/ч)	10 (3; 17)	6 (2; 14)	0,447
ОХС (ммоль/л)	3,67 (3; 4,2)	3,79 (3,13; 4,37)	0,487
ТГ (ммоль/л)	1 (1; 1,89)	1,05 (0,9; 1,5)	0,912
ЛПВП (ммоль/л)	1 (0,75; 1)	0,95 (0,74; 1,07)	0,831
ЛПНП (ммоль/л)	2,03 (1,56; 2,57)	2,17 (1,92; 2,82)	0,253
Билирубин (мкмоль/л)	28,1 (19; 40,6)	25,5 (17,8; 33,5)	0,404
АСТ (Ед/л)	24 (21; 33)	24 (19; 29)	0,675
АЛТ (Ед/л)	23 (18; 28)	20 (16; 33)	0,501
Белок (г/л)	70 (65; 73)	70 (65; 73)	0,971
ИЛ-6 (пг/мл)	9,59 (8; 17,26)	8,26 (3,66; 14,61)	0,076
pИЛ-6Р (нг/мл)	64,6 (51,69; 85,81)	57,29 (46,34; 73,31)	0,272
sgp130 (нг/мл)	605,46 (537,74; 692,16)	517,66 (421,25; 605,92)	0,002

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, $p < 0,05$).

Для определения точки отсечения было выбрано требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности. Точка отсечения (Cut off) = 506,82 нг/мл, которой соответствует чувствительность равная 0,955 (95,5%), и специфичность 0,488 (48,8%) (рисунок 24). Таким образом, увеличение концентрации sgp130 $\geq 506,82$ нг/мл ассоциировалось с неблагоприятным исходом

(смерть от сердечно-сосудистых причин) (отношение шансов (ОШ) неблагоприятного исхода составляет 19 (95% ДИ 12,23 - 29,48, $p < 0,05$)).

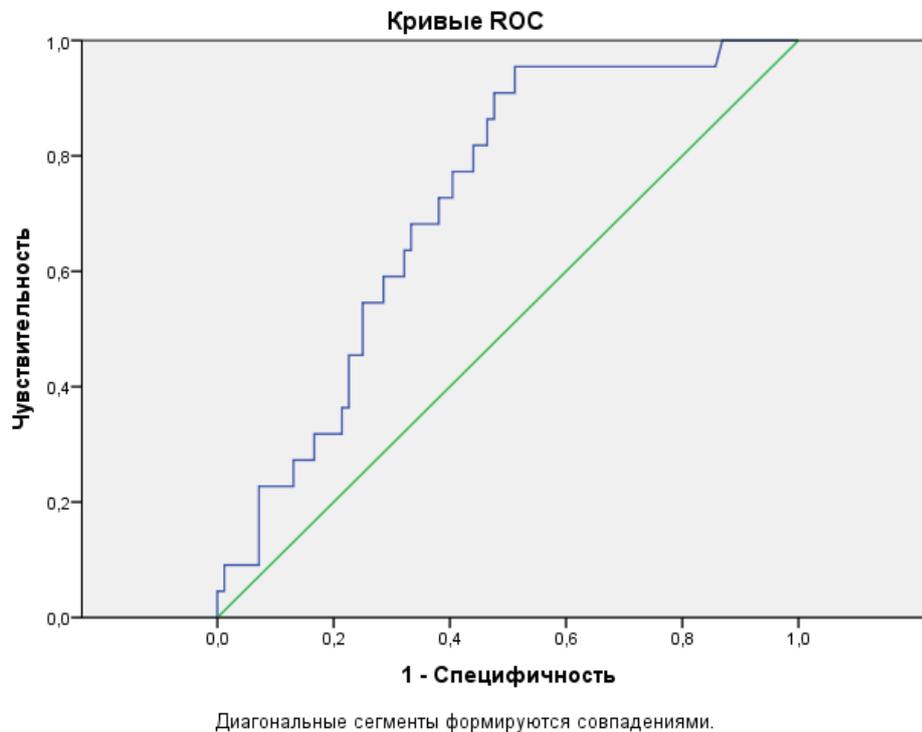


Рисунок 24 – График ROC-кривой оценки качества модели прогнозирования исходов у пациентов с ОДСН

4.6 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, $p < 0,05$) (таблица 28).

Таблица 28 – Изменение концентрации ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса в динамике

Статистики критерия^c

	ИЛ-6(2) пг/мл – ИЛ-6 пг/мл	рИЛ-6Р(2) – рИЛ-6Р нг/мл	sgp130(2) нг/мл – sgp130 нг/мл
Z	-5,289 ^a	-2,758 ^b	-3,992 ^a
Асимпт. Знч. (двухсторонняя)	0,000	0,006	0,000

а. Используются положительные ранги.

б. Используются отрицательные ранги.

с. Критерий знаковых рангов Уилкоксона

При поступлении в стационар все больные находились в стадии острой декомпенсации ХСН. При этом, через 12 месяцев после поступления в стационар подавляющее большинство больных находилось в стадии компенсации ХСН. Этот факт позволяет нам предположить, что воспаление является важным патогенетическим звеном именно в стадию декомпенсации ХСН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечная недостаточность – одна из наиболее серьезных проблем как отечественного, так и мирового здравоохранения. Успехи в лечении острого инфаркта миокарда, увеличение продолжительности жизни населения и другие факторы, в совокупности, приводят к тому, что заболеваемость СН неуклонно растет. Таким образом, в Российской Федерации, начиная с 1998 года, количество больных СН увеличилось более чем в 2 раза [120].

Известно, что причиной каждой второй госпитализации (49%) в стационары, имеющие кардиологические отделения, является острая декомпенсация ХСН. Одновременно с этим, ХСН является главной причиной госпитализаций в стационар среди всех сердечно-сосудистых заболеваний [121].

На сегодняшний день имеются определенные успехи в лечении хронической СНнФВЛЖ, основанные на нейрогормональной теории патогенеза ХСН. Тем не менее, несмотря на проведение данного лечения, прогноз данной категории больных по-прежнему остается неблагоприятным.

В то же время, на сегодняшний день не существует препаратов, улучшающих прогноз больных с отрой сердечной недостаточностью.

Все это свидетельствует о том, что терапевтические мишени, основанные на нейрогормональной теории, несмотря на свою доказанную эффективность, не дают дополнительного улучшения клинических исходов. Таким образом, требуется дальнейшее изучение патогенеза СН и ОДСН, в частности.

На первом этапе нашей работы мы провели ретроспективный анализ историй болезней пациентов, госпитализированных в 2018 году в ФГБУ НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова МЗ РФ по причине ОДСН, что составило 5,1% от общей госпитализации (567 человек).

Средний возраст больных составил 66 лет (54; 77), 70,72% из них имели мужской пол. У 70,89% имелась СНнФВЛЖ, у 15,53% имелась СНсФВЛЖ и у 13,58% имелась СНунФВЛЖ. Полученные данные оказались сопоставимы с данными других крупных регистров [122, 123].

Основным этиологическим фактором, приведшим к развитию сердечной недостаточности, явилась ИБС – 53,61%. У 60,14% в анамнезе имелся перенесенный инфаркт миокарда. Коронарная ангиопластика с имплантацией стентов была зафиксирована у 52,73% больных, а коронарное шунтирование – лишь у 11,46% пациентов.

Второе место заняла артериальная гипертензия – 22,23%, а третья дилатационная кардиомиопатия – 14,81%. Столь высокий процент больных с ДКМП среди наших пациентов, вероятнее всего, обусловлен наличием специализированного отдела в ФГБУ НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова МЗ РФ, занимающегося углубленным изучением данной нозологической единицы.

Все эти сведения подтверждают факт гетерогенности больных, госпитализированных по причине ОДСН как по клиническим, так и по демографическим показателям.

При дальнейшем анализе мы отметили, что наиболее часто встречаемой аритмией среди исследуемых больных явилась фибрилляция предсердий (62,43%), что несколько превышает данный показатель среди крупных регистров, таких как Euro Heart Failure Survey II, Euro Heart Failure Survey, Euro Observational Research Program, в которых она составила 38%, 42% и 35% соответственно [4, 6, 124, 125].

Столь высокая встречаемость данной аритмии, по-видимому, обусловлена как патологическим ремоделированием миокарда, так и высокой распространенностью среди данных больных таких патологий, как ИБС и АГ.

Среди некардиологических коморбидных заболеваний наиболее часто встречаемым оказался сахарный диабет 2-го типа (47,44%), что также сопоставимо с данными крупных исследований. Стоит отметить, что СД, сам по себе, является независимым предиктором развития СН [83].

Отдельно стоит отметить, что частота таких коморбидных заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, заболевания желудочно-кишечного тракта среди исследуемых пациентов встречались гораздо реже, чем по данным отечественных и зарубежных регистров [124, 126, 127].

При разделении пациентов на группы, в зависимости от сроков появления первых признаков ОДСН до последующей госпитализации в стационар, было выявлено, что наименьшая скорость прогрессирования симптомов ОДСН ассоциировалась с большими значениями BNP в сыворотке крови, а также более высоким уровнем креатинина сыворотки крови, удлинением койко-дня, необходимостью введения более высоких доз парентеральных диуретических препаратов и с меньшими цифрами артериального давления. Также среди пациентов данной группы чаще отмечались эпизоды повторной госпитализации в течение периода наблюдения. В то же время, у больных с быстрым нарастанием симптоматики отмечались диаметрально противоположные значения данных показателей.

В данной работе также отдельно проводилась оценка приверженности к терапии ХСН. Нет никаких сомнений, что прогноз больных с СНнФВЛЖ напрямую зависит от комплаентности пациентов. Однако, наше исследование продемонстрировало, что у 53,9% больных была отмечена низкая комплаентность.

Как итог, ретроспективный клинико-статистический анализ историй болезней пациентов с ОДСН показал, что наиболее частыми причинами возникновения СН явились ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и дилатационная кардиомиопатия. Наиболее частыми коморбидными патологиями явились фибрилляция предсердий и сахарный диабет 2-го типа.

Наиболее частыми причинами острой декомпенсации ХСН явились низкая комплаентность больных и недостаточная терапия, назначенная на амбулаторном этапе. Также стоит отметить, что тяжесть СН обратно пропорционально зависела от скорости нарастания симптоматики декомпенсации СН.

В данном анализе у подавляющего большинства больных отмечались нормальные цифры АД, в то время как склонность к гипотонии (САД менее 90 мм. рт. ст.) регистрировалась только у 11,11% больных. Тем не менее, именно у данной категории больных отмечались более выраженные явления гипоперфузии органов и тканей, что подтверждалось более высокими значениями уровней BNP и креатинина в крови.

На основании данного анализа нами были предварительно определены группы пациентов, у которых представляется актуальным изучение цитокинового профиля и его возможных особенностей.

На сегодняшний день уже не существует сомнений, что воспаление играет большую роль в патогенезе ХСН. Известно, что уровень медиаторов воспаления значительно повышается в крови больных СН. Причем, данное повышение напрямую зависит от тяжести течения СН. Ключевыми компонентами воспаления, с помощью которых реализуются патогенетические эффекты, являются цитокины.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) – один из наиболее ярких представителей цитокинов. Имея два пути реализации своих эффектов – классический, прямой трансмембранный путь, с помощью которого реализуются его положительные, противовоспалительные эффекты, и транс-сигнальный путь, с помощью которого происходит реализация патологических, провоспалительных эффектов. [102, 103].

На первом этапе работы проводилось сравнение концентрации ИЛ-6, растворимого рецептора ИЛ-6 (рИЛ-6Р), а также sgp130 в крови пациентов с СН и здоровых добровольцев.

Так, было выявлено, что уровень ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса оказались значительно выше в крови больных с ХСН. Данные результаты согласуются с результатами зарубежных исследований и подтверждают факт активации воспалительного процесса у пациентов с ХСН. [128].

Далее, было проведено сравнение уровней данных показателей у больных с ХСН, разделенных на группы в зависимости от этиологии (на основании результатов первой части работы). При прямом сравнении концентраций ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса, достоверных различий между группами выявлено не было. Данные результаты противоречат некоторым иностранным исследованиям, в которых отмечалась определенная связь некоторых изучаемых в данной работе компонентов с этиологией ХСН. Так в работе, проведенной Н. Hirota и коллегами, отмечался более высокий уровень sgp130 в крови больных с ДКМП в сравнении с пациентами с ХСН на фоне ИБС и клапанной патологии сердца.

Однако стоит отметить, что данная связь этиологии и уровня sgp130 наблюдалась только у больных II ФК [22].

Учитывая этот факт, с целью более детального изучения связи ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса с этиологией ХСН, был проведен дискриминантный анализ со включением уровней изучаемых компонентов. По результатам данного анализа нами было разработано три решающих правила.

Использование разработанных решающих правил основано на последовательном включении биохимических и клинических показателей в дискриминантные функции, полученные для трех этиологических групп ДКМП, АГ и ИБС [114].

Применение решающего правила на основании результатов сравнения значений дискриминантных функций позволяет проводить дифференциальную диагностику и относить больных к определённой этиологической группе. Проведенный ROC-анализ показал высокую чувствительность и специфичность данной модели.

Следующим этапом настоящего исследования был поиск связи между концентрациями ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса с выраженностью симптомов ХСН. Все больные, включенные в исследование, относились ко II и III ФК по NYHA. Так было выявлено, что концентрация как sgp130, так и NT-proBNP, была достоверно выше в крови пациентов III ФК. Логистический регрессионный анализ подтвердил наличие статистически значимой связи между концентрацией sgp130 и выраженностью симптоматики ХСН [37].

Также на данном этапе нами были разработаны решающие правила, основанные на различных клинико-лабораторных показателях (включая концентрацию компонентов ИЛ-6 и его транс-сигнального пути передачи сигнала), позволяющие проводить стратификацию больных с ХСН II и III ФК [119].

Полученные в данной работе результаты согласуются с данными других зарубежных исследований. Так, M. Gwechenberger и соавторы провели исследование, включавшее 76 пациентов с ХСН со сниженной ФВЛЖ. По

результатам данной работы была отмечена статистически значимая связь между повышением в крови уровня sgr130 и прогрессированием ХСН, требовавшим госпитализации в стационар [129].

В другом исследовании была продемонстрирована связь между повышением уровня sgr130 в крови пациентов с ХСН и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертностью [130].

Все полученные данные, очевидно, свидетельствовали о причастности ИЛ-6 к патогенезу СН.

На третьем этапе данной работы было отобрано 110 пациентов с острой декомпенсацией ХСН. Чтобы нивелировать воздействие внешних факторов, в исследование включались только больные, которые получали все три рекомендованных на момент проведения исследования группы препаратов (ингибиторы АПФ/АРА/АРНИ; бета адреноблокаторы; АРА).

Период наблюдения составлял один год. Цитокиновый профиль оценивали при поступлении в стационар и через 12 месяцев.

На начальном этапе, в зависимости от этиологии, пациенты были разделены на три группы:

1. Группа больных с сердечной недостаточностью на фоне сохранной ФВЛЖ (СНсФВЛЖ) – 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.

Изучение цитокиновых профилей на данном этапе выявило более высокое значение ИЛ-6 в крови больных СНнФВ ишемического генеза в сравнении с группой СНсФВЛЖ. Однако данный показатель статистически значимо не различался между группами СНнФВ неишемического генеза и СНнФВ ишемического генеза. Это дает возможность предположить, что повышенная активность ИЛ-6, аналогично нейрогормональной перегрузке, является важным патогенетическим звеном прогрессирования ХСН со сниженной ФВЛЖ,

независимо от этиологии.

Далее, изучалась связь ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса с тяжестью ХСН. Мы разделили больных на группы в зависимости от функциональных классов: ко II ФК относились 21 человек, к III ФК 72 человека, а 17 человек относились к IV ФК.

Уровень BNP, ожидаемо, напрямую зависел от тяжести ХСН и был достоверно выше у больных более высокого ФК. Также было выявлено, что уровень sgr130, как и в нашем пилотном исследовании, статистически значимо увеличивался у больных более высокого ФК. Уровень pИЛ-6Р достоверно между группами не различался. Эти результаты соответствуют данным исследования, которое проводил Н. Hirota с соавторов, где уровень sgr130 также ассоциировался с тяжестью ХСН [22].

В отличие от пилотного исследования, была также отмечена достоверная связь между уровнем ИЛ-6 и функциональными классами ХСН. Данный факт, вероятнее всего, обусловлен тем, что в пилотное исследование включались больные как с ОДСН, так и в стадии компенсации ХСН (через несколько дней после начала активной внутривенной диуретической терапии), в то время как в проспективное наблюдательное исследование включались больные исключительно с ОДСН. Таким образом, можно предположить, что ИЛ-6 наиболее активен именно в стадии декомпенсации ХСН. Этот факт, безусловно, требует дальнейшего изучения, т.к. потенциально может в отдаленной перспективе привести к открытию патогенетической мишени, воздействуя на которое, возможно более эффективно лечить ОДСН.

На следующем этапе мы изучали связь между уровнями ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса и ФВЛЖ. Так был выявлен достоверно более высокий уровень ИЛ-6 в крови больных со сниженной ФВЛЖ. Данный факт был подтвержден результатами логистического регрессионного анализа. Результаты проведенного исследования также совпадают с результатами зарубежных работ. Так в исследовании, проведенном Katarzyna Ptaszynska-Korczynska и коллегами, включавшем 88 больных со сниженной ФВЛЖ и 35 сопоставимых по возрасту,

полу и коморбидности добровольцев, была продемонстрирована обратная корреляция между уровнем ИЛ-6 и ФВЛЖ [28].

Далее мы провели логистический регрессионный анализ, для определения прогностической значимости отдельных лабораторных и клинических показателей, состоявший из 7 ступеней. По результатам анализа была создана модель, позволяющая прогнозировать уровень ФВЛЖ у пациентов с ОДСН. Данная модель включает в себя, в том числе, концентрацию sgp130 при поступлении в стационар, разность концентраций ИЛ-6 в двух точках и разность концентраций sgp130 в двух точках. По результатам ROC-анализа, была продемонстрирована высокая чувствительность (84,6%) и специфичность (91,7%).

Также изучалась связь между уровнями ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса с исходами пациентов. Ожидаемо, прогностически значимым фактором оказалась ФВЛЖ. Также было выявлено, что в крови умерших пациентов отмечался достоверно более высокий уровень sgp130. Мы также провели ROC-анализ, по результатам которого были определены отрезные значения, при превышении которых отмечается повышенный риск неблагоприятного исхода. Данные результаты сопоставимы с результатами крупного исследованием CORONA, включавшего 1452 пациента с СНнФВЛЖ на фоне ИБС. Было отмечено, что повышенный уровень sgp130 ассоциировался с увеличением риска смерти как от сердечно-сосудистых причин, так и смерти от прогрессирования сердечной недостаточности [19].

На заключительном этапе мы оценивали динамику уровней ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса. Было отмечено, что через 12 месяцев после включения в исследование, отмечалось статистически значимое снижение концентрация ИЛ-6 и sgp130, а также достоверное повышение уровня рИЛ-6Р в крови больных с ХСН. Стоит отметить, что при заборе крови у больных через 12 месяцев от момента включения в исследование, подавляющее большинство пациентов находилось в стадии компенсации ХСН. Этот факт в очередной раз доказывает, что ИЛ-6 наиболее активен именно в стадию декомпенсации ХСН. Как уже говорилось выше, противовоспалительный путь ИЛ-6 реализуется

классическим путем, в то время как патологический провоспалительный путь – транс-сигнальным. Sgp130, являясь ловушкой комплекса ИЛ-6/рИЛ-6Р, прерывает транс-сигнальный путь передачи сигнала. Таким образом, можно предположить, что повышение уровня ИЛ-6 и sgp130 в фазу декомпенсации ХСН носит компенсаторный характер. В тоже время, при стабилизации состояния, когда организм испытывает меньший стресс и необходимость задействования дополнительных ресурсов – происходит уменьшение активности данных компонентов.

Таким образом, становится очевидно, что ИЛ-6 является важным патогенетическим звеном декомпенсации ХСН, что говорит о необходимости дальнейшего более детального изучения данного цитокина у больных с ОДСН. Углубленное изучение данной проблемы, возможно, позволит выделить фенотип больных, у которых проведение иммунокорректирующей терапии может оказаться высокоэффективным.

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 -0,89пг/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). 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 -2,99пг/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 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертония
- АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
- АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
- БАБ – бета-адреноблокаторы
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ДИ – доверительный интервал
- ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
- иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИКР – интерквартильный размах
- ИЛ-6 – интерлейкин-6
- КДО – конечный диастолический объем
- КДР – конечный диастолический размер
- КСО – конечный систолический объем
- КСР – конечный систолический размер
- ЛДФ – линейная дискриминатная функция
- ЛП – левое предсердие
- МНУП- мозговой натрийуретический. пептид
- НРС – нарушение ритма сердца
- ОСН – острая сердечная недостаточность
- ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности
- ОР – отношение рисков
- ОШ – отношение шансов
- рИЛ-6Р – растворимый рецептор интерлейкина-6
- САД – систолическое артериальное давление
- СД – сахарный диабет
- СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СНнФВЛЖ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка

СНунФВЛЖ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка

СРБ – С-реактивный белок

СНсФВЛЖ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка

ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

BNP – мозговой натрийуретический пептид

NT-proBNP – N-терминальный участок мозгового натрийуретического пептида

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фомин, И. В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН / И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев и др. // Сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 3 (37). – С. 112–115.
2. Mamas, A. M. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. / M. A. Mamas, M. Sperrin, M. C. Watson et al. // Eur J Heart Fail. – 2017. – Vol. 19, № 9. – P. 1095–1104.
3. Logeart, D. The OFICA study of acute heart failure / D. Logeart // Soins. – 2013. – № 774. – P. 35.
4. Maggioni, A. P. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) / A. P. Maggioni, U. Dahlström, G. Filippatos et al. // Eur J Heart Fail. – 2010. – Vol. 12, № 10. – P. 1076–1084.
5. Crespo-Leiro, M. G. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions / M. G. Crespo-Leiro, S. D. Anker, A. P. Maggioni et al. // Eur J Heart Fail. – 2016. – Vol. 18, № 6. – P. 613–625.
6. Nieminen, M. S. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population / M. S. Nieminen, D. Brutsaert, K. Dickstein et al. // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27, № 22. – P. 2725–2736.
7. Беленков, Ю. Н. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца / Ю. Н. Беленков, С. Н. Татенкулова, В. Ю. Мареев и др. // Сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 10, № 3 (53). – С. 137–139.
8. Белюк, С. Н. Роль иммунной активации и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к лечению / С. Н. Белюк, В. А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – № 4. – С. 32–35.

9. Макконен, К. Ф. Содержание провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка сердца / К. Ф. Макконен, С. Б. Суязова, О. А. Осипова и др. // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 7 (1). – С. 123–127.

10. Орлова, В. Д. Особенности формирования дисбаланса цитокинового гомеостаза у больных хронической легочной и хронической сердечной недостаточностью с длительным стажем табакокурения более десяти лет / В. Д. Орлова, А. А. Хренов и др. // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2012. – Т. 15, № 1 (57). – С. 181–183.

11. Adamo, L. Reappraising the role of inflammation in heart failure / L. Adamo, C. Rocha-Resende, S. D. Prabhu, D. L. Mann // *Nat Rev Cardiol*. – 2020. – Vol. 17, № 5. – P. 269–285.

12. Briasoulis, A. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure / A. Briasoulis, E. Androulakis, T. Christophides, D. Tousoulis // *Heart Fail Rev*. – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. 169–176.

13. Dutka, M. Various aspects of inflammation in heart failure / M. Dutka, R. Bobiński, I. Ulman-Włodarz et al. // *Heart Fail Rev*. – 2020. – Vol. 25, № 3. – P. 537–548.

14. Frantz, S. The innate immune system in chronic cardiomyopathy: a European Society of Cardiology (ESC) scientific statement from the Working Group on Myocardial Function of the ESC / S. Frantz, I. Falcao-Pires, J.-L. Balligand et al. // *Eur J Heart Fail*. – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 445–459.

15. Mann, D. L. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited / D. L. Mann // *Circ Res*. – 2015. – Vol. 116, № 7. – P. 1254–1268.

16. Van den Hoogen, P. Increased circulating IgG levels, myocardial immune cells and IgG deposits support a role for an immune response in pre- and end-stage heart failure / P. van den Hoogen, S. C. A. de Jager, M. M. H. Huibers et al. // *J Cell Mol Med*. – 2019. – Vol. 23, № 11. – P. 7505–7516.

17. Van Empel, V. Inflammation in HFpEF: Key or circumstantial? / V. van Empel, H.-P. Brunner-La Rocca // *Int J Cardiol.* – 2015. – № 189. – P. 259–263.
18. 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.
19. Askevold, E. T. Soluble glycoprotein130 predicts fatal outcomes in chronic heart failure: analysis from the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) / E. T. Askevold, S. Nymo, T. Ueland et al. // *Circ Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 91–98.
20. Groot, H. E. Plasma interleukin 6 levels are associated with cardiac function after ST-elevation myocardial infarction / H. E. Groot, L. A. Ali, I. C. C. van der Horst et al. // *Clin Res Cardiol.* – 2019. – Vol. 108, № 6. – P. 612–621.
21. Harhay, M. O. Relationship of CRP, IL-6, and fibrinogen with right ventricular structure and function: The MESA-Right Ventricle Study / M. O. Harhay, R. P. Tracy, E. Bagiella et al. // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 168, № 4. – P. 3818–3824.
22. Hirota, H. Circulating interleukin-6 family cytokines and their receptors in patients with congestive heart failure / H. Hirota, M. Izumi, T. Hamaguchi et al. // *Heart Vessels.* – 2004. – Vol. 19, № 5. – P. 237–241.
23. Hirota, H. Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress / H. Hirota, J. Chen, U.A. Betz et al. // *Cell.* – 1999. – Vol. 97, № 2. – P. 189–198.
24. Jacoby, J. J. Cardiomyocyte-restricted knockout of STAT3 results in higher sensitivity to inflammation, cardiac fibrosis, and heart failure with advanced age / J. J. Jacoby, A. Kalinowski, M.-G. Liu et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2003. – Vol. 100, № 22. – P. 12929–12934.
25. Janssen, S. P. M. Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats / S. P. M. Janssen, G. Gayan-Ramirez, A. Van den Bergh et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111, № 8. – P. 996–1005.

26. Liu, S. Soluble Glycoprotein 130 and Heat Shock Protein 27 as Novel Candidate Biomarkers of Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / S. Liu, R. Iskandar, W. Chen et al. // *Heart Lung Circ.* – 2016. – Vol. 25, № 10. – P. 1000–1006.
27. Negoro, S. Activation of signal transducer and activator of transcription 3 protects cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress through the upregulation of manganese superoxide dismutase / S. Negoro, K. Kunisada, Y. Fujio et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, № 9. – P. 979–981.
28. Ptaszynska-Kopczynska, K. Interleukin-6 signaling in patients with chronic heart failure treated with cardiac resynchronization therapy / K. Ptaszynska-Kopczynska, A. Szpakowicz, M. Marcinkiewicz-Siemion et al. // *Arch Med Sci.* – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 1069–1077.
29. Ritschel, V. N. Circulating Levels of IL-6 Receptor and gp130 and Long-Term Clinical Outcomes in ST-Elevation Myocardial Infarction / V. N. Ritschel, I. Seljeflot, H. Arnesen et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5, № 6. – P. e003014.
30. Scheller, J. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 / J. Scheller, A. Chalaris, D. Schmidt-Arras, S. Rose-John // *Biochim Biophys Acta.* – 2011. – Vol. 1813, № 5. – P. 878–888.
31. Schuett, H. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis / H. Schuett, M. Luchtefeld, C. Grothusen et al. // *Thromb Haemost.* – 2009. – Vol. 102, № 2. – P. 215–222.
32. Torre-Amione, G. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) / G. Torre-Amione, S. Kapadia, C. Benedict et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 1996. – Vol. 27, № 5. – P. 1201–1206.
33. Velásquez, I. M. Circulating levels of interleukin 6 soluble receptor and its natural antagonist, sgp130, and the risk of myocardial infarction / I. M. Velásquez, Z. Golabkesh, H. Källberg et al. // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 240, № 2. – P. 477–481.
34. Villegas, S. Leukemia Inhibitory Factor and Interleukin-6 downregulate sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase (SERCA2) in cardiac myocytes / S. Villegas, F. J. Villarreal, W. H. Dillmann // *Basic Res Cardiol.* – 2000. – Vol. 95, № 1. – P. 47–54.

35. Yan, A. T. Relationship of interleukin-6 with regional and global left-ventricular function in asymptomatic individuals without clinical cardiovascular disease: insights from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / A. T. Yan, R. T. Yan, M. Cushman et al. // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 7. – P. 875–882.
36. Терещенко, С. Н. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач и др. // *Российский кардиологический журнал.* – 2020. – № 25 (11). – С. 311–375.
37. 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.
38. Davie, A. P. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? / A. P. Davie, C. M. Francis, L. Caruana et al. // *QJM.* – 1997. – Vol. 90, № 5. – P. 335–339.
39. Fonseca, C. Diagnosis of heart failure in primary care / C. Fonseca // *Heart Fail Rev.* – 2006. – Vol. 11, № 2. – P. 95–107.
40. Kelder, J. C. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure / J. C. Kelder, M. J. Cramer, J. van Wijngaarden et al. // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124, № 25. – P. 2865–2873.
41. Mant, J. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care / J. Mant, J. Doust, A. Roalfe et al. // *Health Technol Assess.* – 2009. – Vol. 13, № 32. – P. 1–207.
42. Oudejans, I. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests / I. Oudejans, A. Mosterd, J. A. Bloemen et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 518–527.
43. Агеев, Ф. Т. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН) / Ф. Т. Агеев, М. О. Даниелян, В. Ю. Мареев // *Сердечная недостаточность.* – 2008. – № 5. – С. 4–7.

44. Беленков, Ю. Н. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН (ЭПОХА-ХСН) / Ю. Н. Беленков, И. В. Фомин, В. Ю. Мареев и др. // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 4 (1). – С. 17–18.
45. Даниелян, М. О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Даниелян Маринэ Оганесовна. – М., 2001. – 27 с.
46. Cleland, J. G. F. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis / J. G. F. Cleland, K. Swedberg, F. Follath et al. // Eur Heart J. – 2003. – Vol. 24, № 5. – P. 442–463.
47. Stewart, S. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure / S. Stewart, K. MacIntyre, D. J. Hole et al. // Eur J Heart Fail. – 2001. – Vol. 3, № 3. – P. 315–322.
48. Adams Jr., K. F. Pathophysiologic role of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems in heart failure / K. F. Adams Jr. // Am J Health Syst Pharm. – 2004. – Vol. 61, № 2. – P. S4–13.
49. Baig, M. K. The pathophysiology of advanced heart failure / M. K. Baig, N. Mahon, W. J. McKenna et al. // Heart Lung. – 1999. – Vol. 28, № 2. – P. 87–101.
50. Böhm, M. Pathophysiology of heart failure today / M. Böhm // Herz. – 2002. – Vol. 27, № 2. – P. 75–91.
51. Carelock, J. Heart failure: pathophysiologic mechanisms / J. Carelock, A. P. Clark // Am J Nurs. – 2001. – Vol. 101, № 12. – P. 26–33.
52. Packer, M. Pathophysiology of chronic heart failure / M. Packer // Lancet. – 1992. – Vol. 340, № 8811. – P. 88–92.
53. Schultheiss, H. P. Pathophysiology and pathobiochemistry of heart failure: the myocardium / H. P. Schultheiss // Verh Dtsch Ges Inn Med. – 1991. – № 97. – P. 164–174.
54. Мазур, М. А. Хроническая застойная сердечная недостаточность / М. А. Мазур // Medical Market. – 1998. – № 29. – С. 4–8.

55. Packer, M. How should physician view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease / M. Packer // *Am. J. Cardiol.* – 1993. – Vol. 71, № 9. – P. 3C–11C.
56. Ge, Z. Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies / Z. Ge, A. Li, J. McNamara et al. // *Heart Fail Rev.* – 2019. – Vol. 24, № 5. – P. 743–758.
57. Goch, J. H. Neurohormonal mechanisms in congestive heart failure / J. H. Goch // *Pol Arch Med Wewn.* – 1992. – Vol. 88, № 2–3. – P. 171–174.
58. Hartupee, J. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction / J. Hartupee, D. L. Mann // *Nat Rev Cardiol.* – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 30–38.
59. Kubo, S. H. Neurohormonal activity in congestive heart failure / S. H. Kubo // *Crit Care Med.* – 1990. – Vol. 18, № 1 (2). – P. S39–44.
60. Packer, M. Evolution of the neurohormonal hypothesis to explain the progression of chronic heart failure / M. Packer // *Eur Heart J.* – 1995. – № 16. – P. 4–6.
61. Packer, M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure / M. Packer // *Am. J. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 20, № 1. – P. 248–254.
62. Parmley, W. W. Pathophysiology of congestive heart failure / W. W. Parmley // *Clin Cardiol.* – 1992. – Vol. 15, № 1. – P. I5–12.
63. Remme, W. J. Neurohormonal modulation in heart failure: ACE inhibition and beyond / W. J. Remme // *Eur Heart J.* – 1995. – № 16. – P. 73–78.
64. Remme, W. J. Therapeutic strategies and neurohormonal control in heart failure / W. J. Remme // *Eur Heart J.* – 1994. – № 15. – P. 129–138.
65. Sayer, G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure / G. Sayer, G. Bhat // *Cardiol Clin.* – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 21–32.
66. Schrier, R. W. Hormones and hemodynamics in heart failure / R. W. Schrier, W. T. Abraham // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 341, № 8. – P. 577–585.

67. Svanegaard, J. Neurohormonal systems during progression of heart failure: a review / J. Svanegaard, J. B. Johansen, P. Thyssen, T. Haghfelt // *Cardiology*. – 1993. – Vol. 83, № 1–2. – P. 21–29.
68. Witkowska, M. Neurohumoral compensatory mechanisms and their role in the pathophysiology of chronic congestive heart failure / M. Witkowska, S. Lukasik // *Kardiol Pol.* – 1989. – Vol. 32, № 3. – P. 171–178.
69. Paulus, W. J. Cytokines and heart failure / W. J. Paulus // *Heart Fail Monit.* – 2000. – Vol. 1, № 2. – P. 50–56.
70. Sandek, A. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure / A. Sandek, J. Bauditz, A. Swidsinski et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, № 16. – P. 1561–1569.
71. Sandek, A. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure / A. Sandek, I. Bjarnason, H.-D. Volk et al. // *Int J Cardiol.* – 2012. – Vol. 157, № 1. – P. 80–85.
72. Sandek, A. The emerging role of the gut in chronic heart failure / A. Sandek, M. Rauchhaus, S. D. Anker, S. von Haehling // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2008. – Vol. 11, № 5. – P. 632–639.
73. Swedberg, K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology / K. Swedberg, J. Cleland, H. Dargie et al. // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26, № 11. – P. 1115–1140.
74. Zhang, Y. Immune mechanisms in heart failure / Y. Zhang, J. Bauersachs, H. F. Langer // *Eur J Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19, № 11. – P. 1379–1389.
75. Осипова, О. А. Цитокины в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / О. А. Осипова, М. А. Власенко, О. М. Годлевская, С. Б. Суязова // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 322–327.
76. Токмачев, Р. Е. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Р. Е. Токмачев, А. В. Будневский, А. Я. Кравченко // *Терапевтический архив*. – 2016. – Т. 88, № 9. – С. 106–110.

77. Anker, S. D. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview / S. D. Anker, S. von Haehling // *Heart*. – 2004. – Vol. 90, № 4. – P. 464–470.

78. Anker, S. D. Insight into the pathogenesis of chronic heart failure: immune activation and cachexia / S. D. Anker, M. Rauchhaus // *Curr Opin Cardiol*. – 1999. – Vol. 14, № 3. – P. 211–216.

79. Егорова, Е. Н. Роль эндотоксина и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Е. Н. Егорова, В. В. Мазур, М. Н. Калинин, Е. С. Мазур // *Российский кардиологический журнал*. – 2012. – № 3 (95). – С. 25–27.

80. Кручинкина, Е. В. Современные подходы в лечении больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Роль воспаления в патогенезе декомпенсации / Е. В. Кручинкина, Т. Р. Рябова, Р. Е. Баталов, В. В. Рябов // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2018. – № 17 (4). – С. 238–253.

81. Симбирцев, А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление*. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–23.

82. Gullestad, L. Effect of thalidomide on cardiac remodeling in chronic heart failure: results of a double-blind, placebo-controlled study / L. Gullestad, T. Ueland, J. G. Fjeld et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 22. – P. 3408–3414.

83. Smooke, S. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure / S. Smooke, T. B. Horwich, G. C. Fonarow // *Am. Heart J*. – 2005. – Vol. 149, № 1. – P. 168–174.

84. Gong, K. The nonspecific anti-inflammatory therapy with methotrexate for patients with chronic heart failure / K. Gong, Z. Zhang, X. Sun et al. // *Am Heart J*. – 2006. – Vol. 151, № 1. – P. 62–68.

85. Gullestad, L. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure / L. Gullestad, H. Aass, J. G. Fjeld et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, № 2. – P. 220–225.

86. Muller, J. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / J. Muller, G. Wallukat, M. Dandel et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, № 4. – P. 385–391.

87. Chung, E. S. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial / E. S. Chung, M. Packer, K. H. Lo et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 25. – P. 3133–3140.
88. Mann, D. L. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure. Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) / D. L. Mann, J. J. V. McMurray, M. Packer et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 13. – P. 1594–1602.
89. Kjekshus, J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure / J. Kjekshus, E. Apetrei, V. Barrios et al. // *N Engl J Med*. – 2007. – Vol. 357, № 22. – P. 2248–2261.
90. Tavazzi, L. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / L. Tavazzi, A. P. Maggioni, R. Marchioli et al. // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372, № 9645. – P. 1231–1239.
91. Hare, J. M. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study / J. M. Hare, B. Mangal, J. Brown et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – Vol. 51, № 24. – P. 2301–2309.
92. Torre-Amione, G. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial / G. Torre-Amione, S. D. Anker, R. C. Bourge et al. // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371, № 9608. – P. 228–236.
93. Van Tassell, B. W. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study) / B. W. Van Tassell, R. Arena, G. Biondi-Zoccai et al. // *Am J Cardiol*. – 2014. – Vol. 113, № 2. – P. 321–327.
94. Abbate, A. Effects of interleukin-1blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study] /

A. Abbate, B. W. Van Tassel, G. Biondi-Zoccai et al. // *Am J Cardiol.* – 2013. – Vol. 111, № 10. – P. 1394–1400.

95. База знаний по биологии человека: сайт. – URL: <http://humbio.ru>

96. National Library of Medicine: National Center for Biotechnology Information: website. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

97. Akira, S. Interleukin-6 in biology and medicine / S. Akira, T. Taga, T. Kishimoto // *Adv Immunol.* – 1993. – № 54. – P. 1–78.

98. Nishimoto, N. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease / N. Nishimoto, T. Kishimoto, K. Yoshizaki // *Ann Rheum Dis.* – 2000. – Vol. 59, № 1. – P. i21–27.

99. Kishimoto, T. The biology of interleukin-6 / T. Kishimoto // *Blood.* – 1989. – Vol. 74, № 1. – P. 1–10.

100. Осипова, О. А. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности / О. А. Осипова, С. Б. Суязова, М. А. Власенко, О. М. Годлевская // *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова.* – 2013. – Т. 21, № 2. – С. 130–135.

101. Друцкая, М. С. Интерлейкин-6 от молекулярных механизмов передачи сигнала к физиологическим функциям и терапевтическим мишеням / М. С. Друцкая, М. А. Носенко, К. С. Н. Атретханы и др. // *Молекулярная биология.* – 2015. – Т. 49, № 6. – С. 937–947.

102. Kishimoto, T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130 / T. Kishimoto, S. Akira, M. Narazaki, T. Taga // *Blood.* – 1995. – Vol. 86, № 4. – P. 1243–1254.

103. Yamamoto, K. Therapeutic blockade of interleukin-6 in chronic inflammatory disease / K. Yamamoto, S. Rose-John // *Clin Pharmacol Ther.* – 2012. – Vol. 90, № 4. – P. 574–576.

104. Rose-John, S. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer / S. Rose-John, J. Scheller, G. Elson, S. A. Jones // *J Leukoc Biol.* – 2006. – Vol. 80, № 2. – P. 227–236.

105. Askevold, E. T. Interleukin-6 signaling, soluble glycoprotein 130, and inflammation in heart failure / E. T. Askevold, L. Gullestad, C. P. Dahl et al. // *Curr Heart*

Fail Rep. – 2014. – Vol. 11, № 2. – P. 146–155.

106. Wolf, J. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system / J. Wolf, S. Rose-John, C. Garbers // *Cytokine*. – 2014. – Vol. 70, № 1. – P. 11–20.

107. Jostock, T. Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses / T. Jostock, J. Mullberg, S. Ozbek et al. // *Eur J Biochem*. – 2001. – Vol. 268, № 1. – P. 160–167.

108. Markousis-Mavrogenis, G. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study / G. Markousis-Mavrogenis, J. Tromp, W. Ouwerkerk et al. // *Eur J Heart Fail*. – 2019. – Vol. 21, № 8. – P. 965–973.

109. Nagueh, S. F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 277–314.

110. Scheller, J. Interleukin-6: from basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities / J. Scheller, C. Garbers, S. Rose-John // *Semin Immunol*. – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 2–12.

111. ГОСТ Р 51088-97 Наборы реагентов для клинической лабораторной диагностики. Общие технические условия. – М.: Стандартинформ, 1998. – 7 с.

112. ОФС. 1.7.2.0033.15 Метод иммуноферментного анализа // *Pharmacopoeia.ru*: [сайт]. – URL: <https://pharmacopoeia.ru/en/ofs-1-7-2-0033-15-metod-immunofermentnogo-analiza/>

113. Horlock, C. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) / C. Horlock // *British Society for immunology*: [website]. – URL: <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/experimental-techniques/enzyme-linked-immunosorbent-assay>

114. 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.

115. Кендэл, М. Д. Многомерный статистический анализ и временные ряды / М. Кендэл, А. Стьюарт; пер. с англ. Э. Л. Пресмана, В. И. Ротаря; под ред. А. Н. Колмогорова, Ю. В. Прохорова. – М.: Наука, 1976. – 736 с.

116. Урбах, В. Ю. Дискриминантный анализ / В. Ю. Урбах // Статистические методы классификации: сб. ст. / под ред. Ю. Н. Благовещенского. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1969. – Вып. 1. – С. 79–173.

117. Урбах, В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях / В. Ю. Урбах. – М.: Медицина, 1975. – 295 с.

118. Решающее правило // Большая медицинская энциклопедия: [сайт]. – URL: https://бмэ.орг/index.php/РЕШАЮЩЕЕ_ПРАВИЛО

119. Samoilova, E. V. Decision rule for stratification of patients with chronic heart failure of functional class II and III / E. V. Samoilova, M. A. Fatova, D. R. Mindzaev et al. // Bulletin of Siberian Medicine. – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 101–107.

120. Fomin, I. V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do / I. V. Fomin // Russian Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 136, № 8. – P. 7–13.

121. Cleland, J. G. The Euro Heart Failure Survey of the EUROHEART survey programme. A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Medicines Evaluation Group Centre for Health Economics University of York / J. Cleland, K. Swedberg, A. Cohen-Solal et al. // Eur J Heart Fail. – 2000. – Vol. 2, № 2. – P. 123–132.

122. Ощепкова, Е. В. Первые результаты российского регистра хронической сердечной недостаточности / Е. В. Ощепкова, Н. В. Лазарева, Д. Ф. Сатлыкова, С. Н. Терещенко // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 5. – С. 22–28.

123. Осмоловская, Ю. Ф. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий

/ Ю. Ф. Осмоловская, Н. В. Романова, И. В. Жиров, С. Н. Терещенко // Медицинский совет. – 2016. – № 10. – С. 93–97.

124. Зырянов, С. К. Клинико-экономические аспекты новых подходов лечения декомпенсации хронической сердечной недостаточности / С. К. Зырянов, Г. П. Арутюнов // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 3 (119). – С. 103–107.

125. Ling, L.H. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure / L.H. Ling, P.M. Kistler, J.M. Kalman, R.J. Schilling, R.J. Hunter // Nat Rev Cardiol. – 2016. Vol.13, P. 131–147.

126. Арутюнов, А. Г. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ / А. Г. Арутюнов, Д. О. Драгунов, Г. П. Арутюнов и др. // Кардиология. – 2015. – № 55 (5). – С. 12–21.

127. Арутюнов, А. Г. Влияние основных факторов риска у пациентов на прогноз при декомпенсации сердечной недостаточности / А. Г. Арутюнов, Д. О. Драгунов, Г. П. Арутюнов и др. // Кардиология. – 2014. – № 12. – С. 37–43.

128. Tsutamoto, T. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure / T. Tsutamoto, T. Hisanaga, A. Wada et al. // J Am Coll Cardiol. – 1998. – Vol. 31, № 2. – P. 391–398.

129. Gwechenberger, M. Comparison of soluble glycoprotein 130 and cardiac natriuretic peptides as long-term predictors of heart failure progression / M. Gwechenberger, R. Pacher, R. Berger et al. // J Heart Lung Transplant. – 2005. – Vol. 24, № 12. – P. 2190–2195.

130. Ritschel, V. N. IL 6 signalling in patients with acute ST elevation myocardial infarction / V. N. Ritschel, I. Seljeflot, H. Arnesen et al. // Results Immunol. – 2013. – № 4. – P. 8–13.