

Обзор

Острая сердечная недостаточность и микроРНК

С.Н. Насонова¹, Д.Р. Миндзаев¹, И.В. Жиров^{1,2}, С.Н. Терещенко¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия✉ izhirov@mail.ru**Аннотация**

МикроРНК – класс некодирующих, одноцепочных РНК длиной 19–24 нуклеотидов, основной функцией которых является ингибирование экспрессии белок-кодирующих генов на посттранскрипционном уровне. Известно, что микроРНК являются важным патогенетическим звеном в развитии множества заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых. Разный уровень экспрессии данных молекул при различных патологиях позволяет рассматривать микроРНК в качестве потенциального диагностического и прогностического биомаркера. Многочисленные исследования подтверждают факт изменения профиля экспрессии микроРНК при сердечной недостаточности (СН). Однако подавляющее большинство этих исследований включали в себя пациентов со стабильной хронической СН, в то время как связи этих молекул с острой СН уделялось гораздо меньшее внимание. Острая СН является основной причиной госпитализации пациентов старшей возрастной группы, однако, с учетом низкой прогностической способности имеющихся биологических маркеров СН, поиск нового биологического маркера с высокой прогностической значимостью является важной задачей современной медицины. Данная статья содержит краткий обзор исследований, посвященных оценке диагностических и прогностических способностей нового потенциального биомаркера при острой СН.

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность, микроРНК, биомаркер, диагностика, прогноз.

Для цитирования: Насонова С.Н., Миндзаев Д.Р., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Острая сердечная недостаточность и микроРНК. Системные гипертензии. 2019; 16 (2): 42–46. DOI: 10.26442/2075082X.2019.2.000030

Acute heart failure and microRNA

[Review]

Svetlana N. Nasonova¹, Dzambolat R. Mindzaev¹, Igor V. Zhironov^{1,2}, Sergei N. Tereshchenko¹¹National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia✉ izhirov@mail.ru

For citation: Nasonova S.N., Mindzaev D.R., Zhironov I.V., Tereshchenko S.N. Acute heart failure and microRNA. Systemic Hypertension. 2019; 16 (2): 42–46. DOI: 10.26442/2075082X.2019.2.000030

Abstract

MicroRNA is a class of non-coding, single-stranded RNA 19–24 nucleotides in length, the main function of which is to inhibit the expression of protein-coding genes at the post-transcriptional level. It is known that microRNAs are an important pathogenetic link in the development of many diseases, including cardiovascular ones. Different levels of expression of these molecules in different pathologies make microRNAs potential diagnostic and prognostic biomarkers. Numerous studies confirm the fact of changes in the profile of microRNA expression in heart failure (HF). However, it is worth noting that the vast majority of these studies included patients with stable chronic HF, while the connection of these molecules with acute HF has received far less attention. Acute HF is the main cause of hospitalization for older patients. However, taking into account the low prognostic ability of existing biological markers of HF, the search for a new biological marker with a high prognostic significance is an important task of modern medicine. The article provides a brief overview of the research on the evaluation of diagnostic and prognostic abilities of a new potential of the biomarker in acute HF.

Key words: acute heart failure, microRNA, a biomarker, diagnostics, prognosis.

С момента открытия микроРНК Виктором Эмбросом, Розалинд Ли и Рондой Феинбом прошло 25 лет. Весь научный потенциал этих молекул не остался незамеченным в ученых кругах, что привело к открытию более чем тысячи микроРНК, участвующих в регуляции белок-кодирующих генов (<http://www.mirbase.org/>).

МикроРНК – класс некодирующих, одноцепочных РНК длиной 19–24 нуклеотидов, основной функцией которых является ингибирование экспрессии белок-кодирующих генов на посттранскрипционном уровне. Известно, что каждая микроРНК может взаимодействовать с сотнями генов, при этом каждый ген может являться мишенью для нескольких микроРНК. Большая часть микроРНК расположена внутри клетки, однако некоторая их часть, именуемая циркулирующей микроРНК, находится во внеклеточном пространстве.

Общезвестно, что микроРНК содержатся в плазме крови, моче, цереброспинальной, слезной и семенной жидкостях, плевральном и перитонеальном выпоте, бронхиальном секрете, а также в слюне и грудном молоке [1]. Стоит отметить, что концентрация и состав микроРНК в данных средах могут значительно варьировать, что, вероятнее всего, связано с особенностями патологических процессов и физиологического статуса организма. Перспективность определения микроРНК как биологического маркера разных заболеваний обусловлена его качествами:

- тканеспецифичность и уникальная последовательность нуклеотидов;
- высокая стабильность в разных биологических средах;
- устойчивость к воздействиям внешней среды, что позволяет эффективно выделять микроРНК из биологических сред

после неоднократных циклов замораживания/размораживания;

- близость профилей микроРНК у здоровых индивидуумов независимо от возраста и пола.

Однако у микроРНК существует и ряд недостатков, главным из которых является зависимость вариабельности уровня экспрессии микроРНК от множества разных факторов [2].

Тем не менее на сегодняшний день некоторые отдельные микроРНК и их сочетания уже используются в качестве маркеров для диагностики разных заболеваний и определения прогноза. Многочисленные исследования подтверждают тот факт, что микроРНК занимают важное место в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний, в частности сердечной недостаточности (СН).

Острая СН (ОСН) – это жизнеугрожающее состояние, обусловленное быстрым началом или резким ухудшением симптомов/признаков СН, требующее проведения неотложных лечебных вмешательств.

ОСН занимает первое место в структуре заболеваний, являющихся причиной госпитализации пациентов старшей возрастной группы (старше 65 лет), и связана с неблагоприятным прогнозом. Известно, что ежегодно ОСН является непосредственной причиной более чем 1 млн 100 тыс. госпитализаций и более чем 60 тыс. смертей по всему миру [3–5]. Точная оценка прогноза по заболеванию, безусловно, имеет большое значение для определения дальнейшей тактики лечения (применение более агрессивной тактики медикаментозной терапии или использование аппаратов вспомогательного кровообращения у пациентов с плохим прогнозом).

Актуальность данной проблемы привела к тому, что в промежутке с 1994 по 2012 г. было создано 117 различных мультипа-

раметрических прогностических моделей для оценки рисков пациентов с СН. Проведенный метаанализ и метарегрессионное исследование 117 прогностических моделей [6] и систематический обзор 64 главных из них [7] показали лишь умеренную точность в прогнозировании летальности, тогда как модели, предназначенные для оценки комбинированной точки летальности и госпитализации, оказались еще более неубедительными [8].

Современные биологические маркеры (в особенности натрийуретические пептиды) способны с высокой точностью подтверждать диагноз СН, однако их прогностическая значимость как единственного фактора недостаточно высока. Таким образом, поиск биологического маркера, обладающего высокой прогностической точностью, является одной из приоритетных задач современной медицины.

В большинстве исследований, направленных на изучение профиля экспрессии микроРНК у больных с СН, принимали участие пациенты со стабильной хронической СН (ХСН) [9–12]. В то же время гораздо меньшее внимание уделялось изучению данного вопроса у пациентов с ОСН.

Так, A.Tijssen и соавт. одними из первых сравнили образцы крови пациентов с ОСН, в том числе с острой декомпенсацией ХСН, и здоровых людей. По результатам первого этапа исследования, включавшего 12 пациентов с СН и 12 здоровых людей, были отобраны 16 микроРНК, уровень которых достоверно различался между группами. Второй этап исследования включал в себя 50 пациентов с остро возникшей одышкой (из которых у 30 была диагностирована ОСН, а у 20 – некардиальная одышка) и 39 здоровых людей. По итогу было отобрано 7 микроРНК, уровень которых достоверно отличался на этом этапе. Однако наибольшее внимание привлекла микроРНК-423-5р, уровень которой повышался в крови пациентов с СН, в отличие от других групп испытуемых, и которая продемонстрировала неплохие прогностические способности. Так, микроРНК-423-5р отличала группу СН от группы контроля с площадью под кривой (AUC) 0,91 (95% доверительный интервал – ДИ 0,84–0,98) и от группы некардиальной одышки (AUC 0,83; 95% ДИ 0,71–0,94). Также стоит отметить, что была обнаружена прямая взаимосвязь между уровнем микроРНК-423-5р с классом СН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, фракцией выброса левого желудочка и мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) [12].

Несколько лет спустя K.Ellis и соавт. представили результаты исследования, в котором сравнивали профили микроРНК у пациентов с одышкой разной этиологии и здоровыми людьми. По результатам первого этапа исследования, включавшего 32 пациентов с СН, 15 с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и 14 здоровых людей, были отобраны 17 микроРНК, уровень которых наиболее значимо отличался между группами. На втором валидационном этапе, включавшем 44 пациента с СН, 32 с ХОБЛ, 59 с одышкой другого генеза и 15 здоровых добровольцев, изучался уровень экспрессии ранее отобранных 17 микроРНК. Диагностическая ценность этих микроРНК оценивалась в сравнении с NT-proBNP и высокочувствительным тропонином Т. МикроРНК-103, микроРНК-142-3р, микроРНК-30b и микроРНК-342-3р продемонстрировали значительно более низкий уровень экспрессии у больных СН в сравнении со здоровыми добровольцами ($p=0,0019–0,019$), пациентами с ХОБЛ ($p=0,006–0,026$) и больными с одышкой другого генеза ($p=0,009–0,030$). Также стоит отметить, что достоверных различий уровней экспрессии микроРНК между группами с ХОБЛ и одышкой другого (некардиального) генеза получено не было ($p \geq 0,05$).

Согласно логистической регрессии и ROC-анализу, микроРНК-103 (AUC=0,642, $p=0,007$), микроРНК-142-3р (AUC=0,668, $p=0,002$), микроРНК-199a-3р (AUC=0,668, $p=0,002$), микроРНК-23a (AUC=0,637, $p=0,010$), микроРНК-27b (AUC=0,642, $p=0,008$), микроРНК-324-5р (AUC=0,621, $p=0,023$) и микроРНК-342-3р (AUC=0,644, $p=0,007$) ассоциировались с

СН. Тем не менее NT-proBNP (AUC=0,896, $p=9,68 \times 10^{-14}$), и в том числе тропонин Т (AUC=0,750, $p=2,50 \times 10^{-6}$), продемонстрировали большую чувствительность и специфичность в качестве единственного биологического маркера. Однако комбинация микроРНК и NT-proBNP улучшала показатели AUC NT-proBNP на 4,6% ($p=0,013$).

Стоит отметить, что уровень экспрессии микроРНК-423-5р, доложенного в предыдущих исследованиях в качестве прогностического, в данном исследовании не отличался между группами СН, здоровых добровольцев ($p=0,07$, FC=1,39), ХОБЛ ($p=0,57$, FC=-1,09) и больных с одышкой другого генеза ($p=0,19$, FC=-1,20) [13].

Так или иначе, интерес к микроРНК-423-5р после этого исследования не иссяк, и уже через 2 года M.Seronde и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором оценивался диагностический и прогностический потенциал микроРНК-423-5р и 4 других микроРНК (-1, -21, -23 и -126).

Исследование включало в себя две когорты:

- первая тестовая когорта состояла из 44 больных со стабильной ХСН и 294 больных с острой одышкой, среди которых у 236 была диагностирована ОСН (113 de novo ОСН, 123 с острой декомпенсацией СН), а у 58 – одышка некардиального генеза;
- вторая независимая валидационная когорта включала 711 пациентов с ОСН.

В первой, тестовой, когорте при поступлении в стационар был отмечен более низкий уровень микроРНК-1 у пациентов с ОСН и стабильной ХСН в сравнении с пациентами группы некардиальной одышки. Уровень микроРНК-423-5р и микроРНК-126 был ниже в группах ОСН и одышки некардиального генеза в сравнении с группой ХСН ($p < 0,001$). Стоит отметить, что уровень микроРНК-423-5р при поступлении был ниже у пациентов, повторно госпитализированных в течение 1 года после первой госпитализации ($p=0,0001$). Скорректированные отношения рисков (ОР) повторной госпитализации в течение 1 года для микроРНК-423-5р составили 0,70 (95% ДИ 0,53–0,93; $p=0,01$).

В независимой валидационной когорте же уровень микроРНК-423-5р при госпитализации был способен предсказывать смертность в течение 1 года после госпитализации ОР 0,54 (95% ДИ 0,36–0,82; $p=0,004$). Также пациенты с наименьшим уровнем микроРНК-423-5р имели наибольший риск смертности в долгосрочной перспективе ($p=0,02$).

Таким образом, по результатам данного исследования было продемонстрировано, что микроРНК-423-5р может предсказывать неблагоприятные исходы, такие как повторная госпитализация и/или смертность пациентов с ОСН в долгосрочной перспективе [14].

ОСН часто сопровождается/осложняется нарушением функции почек. N.Brugno и соавт. в своем исследовании изучали связь 12 микроРНК с почечной дисфункцией при ОСН. Для оценки функции почек 98 пациентам с ОСН, принимавшим участие в данном исследовании, проводился анализ на определение уровня креатинина в крови и липокалина, ассоциированного с желатинойзой нейтрофилов (NGAL), уровень которых определялся при поступлении в стационар и на 3-й день госпитализации. За ухудшение функции почек было принято увеличение креатинина крови до 0,3 мг/дл и более от момента поступления до 3 сут госпитализации.

Исходно было зафиксировано снижение уровня всех циркулирующих микроРНК в крови пациентов, у которых было отмечено ухудшение функции почек. При этом уровни микроРНК-199a-3р, микроРНК-423-3р и микроРНК-let-7i-5р были статистически значимо снижены ($p\text{-value} < 0,05$). Повышение уровня креатинина за 3-дневный период госпитализации достоверно ассоциировалось со сниженным уровнем микроРНК-199a-3р, микроРНК-27a-3р, микроРНК-652-3р, микроРНК-423-5р и микроРНК-let-7i-5р, тогда как повышение уровня NGAL достоверно ассоциировалось с более низким уровнем микроРНК, микроРНК-106a-5р, микроРНК-223-3р,

микроРНК-199а-3р и микроРНК-423-3р. Стоит отметить, что микроРНК-199а-3р продемонстрировала наиболее точные прогностические способности ухудшения функции почек [отношение шансов 1,48 (1,061–2,065); p -value=0,021; и C-index 0,701] [15].

Результаты еще одного крупного исследования были представлены E.Ovchinnikova и соавт. В исследование были суммарно включены 137 пациентов с ОСН, 20 – со стабильной ХСН, 8 – с обострением ХОБЛ и 41 здоровый доброволец из трех разных когорт. Стоит отметить, что на одном из этапов исследования производилась оценка уровня экспрессии микроРНК в динамике (забор крови производился в день поступления, через 24 ч, 48 ч и 7 дней от момента поступления у 100 пациентов когорты PROTECT, а также в момент выписки и через 6 мес после выписки у 18 пациентов когорты СОАСН). Для исследования было выбрано 375 наиболее изученных микроРНК. На первом этапе исследования выявлено 226 микроРНК, уровень 40 из них достоверно отличался у пациентов с ОСН и здоровых людей. Уровень 149 микроРНК по результатам ПЦР-анализа оказался ниже порога детекции. Из этих 40 микроРНК для дальнейшего изучения были отобраны 15 микроРНК (-7i-5p, -16-5p, -18a-5p, -18b-5p, -26b-5p, -27a-3p, -30e-5p, -106a-5p, -128, -199a-3p, -223-3p, -423-3p, -423-5p, -301a-3p, -652-3p), уровень которых в крови больных с ОСН был изменен более чем в 4 раза в сравнении со здоровыми людьми. Тем не менее дальнейшие исследования этих 15 микроРНК у пациентов в независимой когорте позволили выявить 12 «ОСН-специфических» микроРНК (уровень экспрессии которых был достоверно ниже в группе ОСН в сравнении с другими группами, в том числе и с группой стабильной ХСН). Однако после проведения поправки Бонферрони только 7 микроРНК сохраняли свою связь с ОСН (-18a-5p, -26b-5p, -27a-3p, -30e-5p, -106a-5p, -199a-3p и -652-3p; $p < 0,00005$), их уровень был снижен у данной категории больных. Также было отмечено, что снижение уровней микроРНК в динамике (через 48 ч от момента госпитализации) было связано с повышенным риском смерти в течение 180 дней. Стоит отметить, что после применения поправки Бонферрони микроРНК-18a-5p и микроРНК-652-3p сохраняли свою связь с неблагоприятными исходами. Также стоит отдельно отметить, что профили микроРНК пациентов с ХОБЛ и здоровых добровольцев между собой не отличались, что исключает связь данных микроРНК с дыхательной недостаточностью [16].

E.Vegter и соавт. продолжили изучение ранее найденных 12 «ОСН-специфических» микроРНК и в очередном исследовании изучали связь этих микроРНК с другими 16 известными биологическими маркерами СН: мочевины крови, sST-2, WAP-белок HE4, содержащий коровый домен с 4 дисульфидными связями (WAP04C), рецептор фактора роста эндотелия сосудов-1 (VEGFR-1), общий холестерин, триглицериды, С-реактивный белок, проадреномедуллин (proADM), прокальцитонин, галектин-3, α -рецептор-1 фактора некроза опухоли (TNFR-1), альбумин, синдекан-1, трансформирующий ростовой фактор-15 (GDF-15), натрий и креатинин. В исследование были включены 100 пациентов с ОСН. Забор крови производился при поступлении в стационар и через 48 ч от момента госпитализации. В дальнейшем производился корреляционный анализ между микроРНК и перечисленными биомаркерами. Так или иначе, при поступлении в стационар никакой корреляции между микроРНК и другими биомаркерами не наблюдалось. Однако при изучении анализов, взятых через 48 ч от момента поступления, наблюдалась отчетливая корреляция между 7 микроРНК и другими биологическими маркерами: микроРНК-16-5p коррелировала с С-реактивным белком ($r = -0,66$, p -value=0,0027), микроРНК-106a-5p – с креатинином ($r = -0,68$, p -value=0,002), микроРНК-223-3p – с GDF-15 ($r = -0,69$, p -value=0,0015), микроРНК-652-3p – с sST-2 ($r = -0,77$, p -value b 0,001), микроРНК-199a-3p – с прокальцитонином ($r = -0,72$, p -value b 0,001) и галектином-3 ($r = -0,73$, p -value b 0,001), микроРНК-18a-5p – также с прокальцитонином ($r = -0,68$, p -value=0,002). Полученные данные свидетельствуют о зависящем от времени прогностическом эффекте микроРНК [17].

Также E.Vegter и соавт. изучали причины изменения уровней 12 «ОСН-специфических» микроРНК. Было высказано предположение, что данный уровень зависит от гемоконцентрации, а снижение уровня этих микроРНК у пациентов с ОСН происходит вследствие перегрузки жидкостью. Для подтверждения данной гипотезы в исследование были включены все те же 100 пациентов когорты PROTECT. Изменение гемоконцентрации определялось с помощью сравнения уровней гемоглобина крови при поступлении в стационар и через 7 дней от момента госпитализации. Определение уровней микроРНК, как уже описывалось выше, производилось также в день поступления в стационар и на 7-е сутки госпитализации. По результатам проведенных анализов было отмечено, что у пациентов с увеличивающимся уровнем гемоглобина крови на 7-е сутки (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение – SD 0,7 \pm 0,6 г/дл) также отмечалось увеличение гематокрита (среднее арифметическое \pm SD: 2,4 \pm 2,8%) и альбумина (среднее арифметическое \pm SD: 0,1 \pm 0,3 г/дл). Эти данные достоверно различались с анализами пациентов, у которых отмечалось снижение гемоглобина (среднее арифметическое \pm SD: -0,8 \pm 0,6 г/дл), также сопровождавшееся снижением гематокрита (mean \pm SD: -2,5 \pm 2,9%) и альбумина (среднее арифметическое \pm SD: -0,2 \pm 0,3); $p < 0,001$ для сравнения. Также было отмечено, что больные с гемоконцентрацией показали лучший ответ на диуретическую терапию и большее снижение массы тела за период госпитализации (mean \pm SD: -2,8 \pm 2,6 кг vs -1,1 \pm 3,5 кг; $p = 0,02$). Также у пациентов с гемоконцентрацией было отмечено меньшее количество неблагоприятных событий (включая смертность и повторные госпитализации по поводу СН в течение 180 дней, сердечно-сосудистые события и поражение почек в течение 60 дней). Уровни экспрессии большинства микроРНК (за исключением микроРНК-18a-5p) в динамике также увеличились у больных с гемоконцентрацией, в то время как у пациентов без гемоконцентрации уровень экспрессии микроРНК оставался сниженным. Линейная регрессионная модель также подтвердила факт наличия связи гемоконцентрации с увеличением уровня следующих микроРНК: микроРНК-7i-5p ($B = 0,78$, 95% ДИ 0,16–1,39; $p = 0,01$), микроРНК-16-5p ($B = 1,07$, 95% ДИ 0,24–1,90; $p = 0,01$), микроРНК-27a-3p ($B = 1,10$, 95% ДИ 0,13–2,06; $p = 0,03$), микроРНК-30e-5p ($B = 1,01$; 95% ДИ 0,33–1,68; $p = 0,004$) и микроРНК-423-5p ($B = 0,90$, 95% ДИ 0,23–1,58; $p = 0,01$). Данные связи сохранялись после проведения поправки в отношении параметров, признанных ранее прогностически значимыми, включая возраст, наличие госпитализаций по поводу СН в анамнезе, наличие периферических отеков, систолическое артериальное давление, уровень натрия, мочевины, креатинина и альбумина крови. Таким образом, перегрузка жидкостью у пациентов в группе ОСН, вероятнее всего, является одной из причин снижения экспрессии данных микроРНК в сравнении с больными других групп и здоровыми добровольцами [18].

J.Xiao и соавт., ранее продемонстрировавшие связь уровня экспрессии микроРНК-30d с положительным ответом на проводимую сердечную ресинхронизирующую терапию [19], продолжили изучение данной микроРНК. В этой работе исследовалась связь микроРНК-30d с прогнозом у пациентов с ОСН. Из 96 пациентов с ОСН, включенных в данное исследование с периодом наблюдения в течение 1 года, 17 (17,7%) пациентов умерли. Уровень экспрессии микроРНК-30d был значительно ниже у пациентов, скончавшихся за данный период наблюдения, в сравнении с выжившими больными. Унивариантный логистический регрессионный анализ позволил выявить 18 показателей, имевших связь со смертностью от всех причин у пациентов с ОСН, в то время как мультивариантный логистический регрессионный анализ позволил выявить 4 показателя (частота сердечных сокращений, уровень гемоглобина, натрия и микроРНК-30d крови), ассоциировав-

шихся со смертностью. Однако ROC-анализ продемонстрировал, что изменения частоты сердечных сокращений и уровня гемоглобина и натрия крови имеют более слабую прогностическую способность (площадь AUC < 0,700 у всех) в сравнении с микроРНК-30d (AUC 0,806). Кривые выживаемости Каплана–Мейера также демонстрируют связь более высокого уровня микроРНК-30d с более низким уровнем смертности ($p=0,001$). Так или иначе, как утверждают сами авторы, необходимо дальнейшее исследование микроРНК-30d в более крупных многоцентровых исследованиях для подтверждения данного результата [20].

Одной из последних работ по данной теме является исследование, опубликованное N.van Voven и соавт. Исследование состояло из двух этапов. На первом, лабораторном, этапе производилась идентификация миокард-специфических микроРНК у лабораторных свиней с заранее произведенным бандажированием аорты путем исследования ткани миокарда и плазмы крови, взятой из коронарных артерий и коронарных вен. После произведения секвестрования РНК были обнаружены микроРНК-1306-5р, а также другие известные ранее миокард-специфические микроРНК.

На втором, клиническом, этапе исследования производилась оценка прогностической значимости микроРНК-1306-5р и 11 других, доказавших свою кардиоспецифичность или связь с СН микроРНК (-1254, -22-3р, -345-5р, -378а-3р, -423-5р, -320а, -133а-3р, -133b, -499а-5р, -622 и -208а-3р) у 496 пациентов с ОСН.

Забор крови производился в день поступления, на 2–4-е сутки госпитализации, при выписке из стационара, через 2–4 нед, 3, 6, 9–12 мес от момента выписки из стационара. За первичную конечную точку были приняты смерть от всех причин и повторная госпитализация по поводу СН. Минимальный период наблюдения составлял 9 мес, максимальный – 400 дней от момента первой госпитализации. За период проспективного наблюдения 188 пациентов достигли первичной конечной точки.

По результатам проведенного исследования выявлено, что микроРНК-1306-5р была напрямую связана с риском дости-

жения конечной точки (ОР 4,69, 95% ДИ 2,18–10,06) независимо от базового уровня NT-proBNP.

Другие микроРНК – 320а, -378а-3р, -423-5р и -1254 – были ассоциированы с конечными точками после проведения поправок в отношении возраста и пола (ОР 1,38, 95% ДИ 1,12–1,70; ОР 1,35, 95% ДИ 1,04–1,74; ОР 1,45, 95% ДИ 1,10–1,92; ОР 1,22, 95% ДИ 1,00–1,50 соответственно). Однако эта связь терялась при проведении дальнейших поправок в отношении других клинических показателей.

Стоит отметить, что степень детекции микроРНК-208а-3р и микроРНК-499а-5р была очень низкой, что свидетельствует о необходимости разработки более чувствительных методов определения уровня циркулирующих микроРНК [21].

Заключение

На сегодняшний день микроРНК рассматривается в качестве перспективного биомаркера, однако отсутствие высокочувствительных методов детекции минимальных концентраций этих молекул лишней раз доказывает тот факт, что далеко не весь их диагностический потенциал изучен.

МикроРНК необходимо рассматривать не только в качестве перспективного диагностического и прогностического инструмента, но и в качестве важного патогенетического звена, на которое должны быть направлены орудия современной медицины. Тем не менее отсутствие данных о роли конкретных микроРНК в тех или иных биологических процессах в организме, возможность одновременно взаимодействия каждой из них с несколькими генами-мишенями могут привести к различным непредвиденным побочным эффектам такого лечения [22]. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение микроРНК для оценки реальных диагностических и терапевтических возможностей этих молекул.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Weber JA, Baxter DH, Zhang S et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem* 2010; 56: 1733–41.
- Romakina VV, Zhirov IV, Nasonova SN et al. Micro RNA as Biomarkers of Cardiovascular Diseases: Large Opportunities of Small Molecules. *Cardiology* 2018; 58 (1): 66–71. DOI: 10.18087/cardio.2018.1.10083
- Givertz MM, Teerlink JR, Albert NM et al. Acute decompensated heart failure: update on new and emerging evidence and directions for future research. *J Card Fail* 2013; 19: 371–89.
- Maisel AS, Richards AM, Pascual-Figal D, Mueller C. Serial ST2 testing in hospitalized patients with acute heart failure. *Am J Cardiol* 2015; 115: 328–37B.
- Pascual-Figal DA, Caballero L, Sanchez-Mas J, Lax A. Prognostic markers for acute heart failure. *Expert Opin Med Diagn* 2013; 7: 379–92.
- Ouwkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart-failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 429–36.
- Rahimi K, Bennett D, Conrad N et al. Risk prediction in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 440–6.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.
- Bayés-Genis A, Lanfear DE, de Ronde MWJ et al. Pinto: Prognostic value of circulating microRNAs on heart failure-related morbidity and mortality in two large diverse cohorts of general heart failure patient. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 67–75.
- Kochetov AG, Lyang OV, Gimadiev RR et al. Expression of circulating microRNA in chronic heart failure in patients with cardiovascular pathologies. *Lab Serv* 2016; 1: 26–32. DOI: 10.17116/labs20165126-32
- Masson S, Batkai S, Beermann J et al. Circulating microRNA-132 levels improve risk prediction for heart failure hospitalization in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2018; 20: 78–85.
- Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res* 2010; 106: 1035–9.
- Ellis KL, Cameron VA, Troughton RW et al. Circulating microRNAs as candidate markers to distinguish heart failure in breathless patients. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 1138–47.
- Seronde MF, Vausort M, Gayat EJ et al. GREAT Network. Circulating microRNAs and outcome in patients with acute heart failure. *PLoS One* 2015; 10: e0142237.
- Bruno N, ter Maaten JM, Ovchinnikova ES et al. MicroRNAs relate to early worsening of renal function in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol* 2016; 203: 564–9.
- Ovchinnikova ES, Schmitter D, Vegter EL et al. Signature of circulating microRNAs in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 414–23.
- Vegter EL, Schmitter D, Hagemeyer Y et al. Use of biomarkers to establish potential role and function of circulating microRNAs in acute heart failure. *Int J Cardiol* 2016; 224: 231–9.
- Vegter EL, van der Meer P, Voors AA. Associations between volume status and circulating microRNAs in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017; 19 (8): 1077–8.
- Melman YF, Shah R, Danielson K et al. Circulating MicroRNA-30d Is Associated With Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure and Regulates Cardiomyocyte Apoptosis: A Translational Pilot Study. *Circulation* 2015; 131: 2202–16.
- Xiao J, Gao R, Bei Y et al. Circulating miR-30d predicts survival in patients with acute heart failure. *Cell Physiol Biochem* 2017; 41: 865–74.
- Van Boven N, Kardys I, van Vark LC et al. Serially measured circulating microRNAs and adverse clinical outcomes in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 89–96.
- Жиров И.В., Кочетов А.Г., Засеева А.В. и др. МикроРНК в диагностике хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы и результаты пилотного исследования. *Системные гипертензии*. 2016; 13 (1): 39–46. [Zhirov IV, Kochetov AG, Zaseeva AV et al. MicroRNA in the diagnosis of chronic heart failure: state of the problem and the results of a pilot study. *Systemic Hypertension*. 2016; 13 (1): 39–46 (in Russian).]
- Goren Y, Kushnir M, Zafrir B et al. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 147–54.

Информация об авторах / Information about the authors

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0920-7417>

Миндзаев Дзамболат Роланович – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2236-3959>

Жилов Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9519-6717>

Терещенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., первый зам. ген. дир., зам. ген. дир. по научной работе, рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии», засл. деятель науки РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9234-6129>

Svetlana N. Nasonova – Cand. Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0920-7417>

Dzambolat R. Mindzaev – Graduate Student, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2236-3959>

Igor V. Zhilov – D. Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9519-6717>

Sergei N. Tereshchenko – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9234-6129>

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.09.2018

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.06.2019