

Широков Н. Е., Енина Т. Н., Зуева Е. В., Ярославская Е. И.,
Криночкин Д. В., Мусихина Н. А., Петелина Т. И., Гапон А. И.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ БИОМАРКЕРОВ РЕГУЛЯЦИИ КОЛЛАГЕНА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Цель	Исследовать взаимосвязь лабораторных маркеров с показателями эхокардиографии (ЭхоКГ) при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) в зависимости от результата диастолического стресс-теста (ДСТ).
Материал и методы	Для отбора больных был применен диагностический алгоритм, представленный в текущих рекомендациях по оценке диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). При недостаточном количестве критериев для заключения о повышенном давлении заполнения (ДЗ) ЛЖ по данным стандартной ЭхоКГ покоя у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца проводился ДСТ для выявления СНсФВ. Включены 80 больных (50,0% мужчин, средний возраст $66,3 \pm 5,4$ года). Группу I составил 41 больной с положительным ДСТ, группу II – 39 пациентов с отрицательным ДСТ. Определяли концентрацию маркеров иммунного воспаления, дисфункции эндотелия, гомеостаза коллагена и миокардиального стресса.
Результаты	При проведении ДСТ выявлены статистически значимые различия по отношению E/e' – $15,1 [13,4; 15,9]$ в группе I и $9,5 [7,9; 10,3]$ в группе II соответственно ($p < 0,001$), диастолическому функциональному резерву (diastolic functional reserve, DFRI) – $9,8 [6,8; 14,0]$ и $21,0 [13,0; 29,0]$ ($p < 0,001$). При проведении ЭхоКГ покоя выявлены достоверные различия по деформации фазы резервуара левого предсердия (left atrial reservoir strain, LASr) – $22,8 [19,6; 25,6]$ % и $28,0 [24,8; 30,2]$ % ($p < 0,001$) и индексу жесткости левого предсердия (left atrial stiffness index, LASI) – $0,50 [0,40; 0,57]$ и $0,34 [0,27; 0,41]$ ($p < 0,001$). У больных с СНсФВ лабораторные показатели регуляции коллагена имели наибольшее число взаимосвязей. Обнаружены корреляции между уровнем матриксной металлопротеиназы-9 и концентрацией других биомаркеров: интерлейкина-10 (interleukin, IL-10) ($r = 0,311$; $p = 0,048$), миелопероксидазы ($r = 0,382$; $p = 0,014$), N-концевого пропептида проколлагена I типа (procollagen I N-terminal propeptide, PINP) ($r = 0,722$; $p < 0,001$) и III типа ($r = 0,591$; $p < 0,001$), C-концевого пропептида проколлагена I типа ($r = 0,330$; $p = 0,035$), тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа ($r = 0,410$; $p = 0,008$); показателями ЭхоКГ: индексом объема левого предсердия (left atrium volume index, LAVI) ($r = 0,414$; $p = 0,007$) и DFRI ($r = 0,354$; $p = 0,025$). Кроме того, выявлены корреляции концентрации PINP с IL-10 ($r = 0,401$; $p = 0,009$) и эндотелином-1 ($r = -0,337$; $p = 0,031$); PINP с LAVI ($r = 0,498$; $p = 0,001$) и DFRI ($r = 0,420$; $p = 0,007$).
Заключение	Для больных с СНсФВ характерно большее количество взаимосвязей между маркерами нарушения гомеостаза коллагена и показателями ЭхоКГ, характеризующими повышение ДЗ ЛЖ.
Ключевые слова	Сердечная недостаточность; сохраненная фракция выброса левого желудочка; диастолическая дисфункция; диастолический стресс-тест; биомаркеры; коллаген
Для цитирования	Shirokov N.E., Enina T.N., Zueva E.V., Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Musikhina N.A. et al. Relationship Between the Biomarkers of Collagen Regulation and Echocardiography Parameters in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Kardiologiya. 2024;64(12):51–58. [Russian: Широков Н.Е., Енина Т.Н., Зуева Е.В., Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Мусихина Н.А. и др. Взаимосвязь уровня биомаркеров регуляции коллагена и показателей эхокардиографии при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология. 2024;64(12):51–58].
Автор для переписки	Широков Никита Евгеньевич. E-mail: shirokov.ne@mail.ru

Введение

Исчерпывающее изложение механизма инициации и развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) стало широко доступно в последние несколько лет [1, 2].

Многокомпонентный и гетерогенный синдром последовательно описаны многими авторами, континуум условно разделен на этапы [2, 3]. Для характеристики важнейших составляющих – метавоспаления, дисфункции эндотелия и нарушения гомеостаза коллагена – требуется составле-

ние клинического «портрета» пациента и определение концентрации биомаркеров нескольких групп [4]. Следующий элемент – миокардиальный стресс – представляется инструментально-лабораторно посредством интерпретации уровня традиционного N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (N-terminal pro b-type natriuretic peptide, NT-proBNP) и применения различных методов эхокардиографии (ЭхоКГ). Повышение давления заполнения (ДЗ) ЛЖ возможно оценить в покое и при выполнении диастолического стресс-теста (ДСТ), увеличение среднего давления в полости левого предсердия (ЛП) – измеряя его резервуарную функцию при помощи метода отслеживания движения пятен (speckle tracking echo, STE) [5, 6]. Таким образом, в настоящее время для больных с диастолической дисфункцией (ДД) осуществимо комплексное изображение многих этапов ее прогрессирования.

Цель

Исследовать взаимосвязь лабораторных маркеров с показателями ЭхоКГ при СНсФВ в зависимости от результата ДСТ.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование, которое соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинк-

ской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (№184 от 16.03.2023). Информированное согласие получено от всех пациентов, включенных в исследование.

Пациентам с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца, ожирением, имеющим жалобы на одышку, болевой синдром/дискомфорт в грудной клетке при физической нагрузке (ФН), проводилась стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) с горизонтальной велоэргометрической пробой – ВЭМП (Центральная иллюстрация).

Для отбора больных применен диагностический алгоритм, представленный в текущих рекомендациях по оценке диастолической функции ЛЖ [7].

Критерии включения: ДД со снижением ранней диастолической скорости движения кольца митрального клапана, оцененной при помощи тканевой доплерографии (tissue Doppler imaging, TDI); недостаточное количество критериев для заключения о повышенном ДЗ ЛЖ по данным традиционной ЭхоКГ покоя (отсутствие 2 либо 3 положительных критериев из 3 возможных). Учитывали отношение $E/e' > 14$, индекс объема ЛП > 34 мл/м², скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с.

Критерии невключения: гемодинамически значимые врожденные/приобретенные пороки сердца; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; тромбофлебит, флеботромбоз нижних конечностей.

Центральная иллюстрация. Взаимосвязь уровня биомаркеров регуляции коллагена и показателей эхокардиографии при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса



Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика обследованных больных (n=80)

Показатель	Группа I (n=41) с СНсФВ	Группа II (n=39) без СНсФВ	p
Пол, муж, %	39,0	61,5	0,073
Возраст, годы	66,6±5,0	65,9±5,9	0,534
АГ, %	100,0	97,4	0,487
АГ, стадия			
1	0	12,8	0,024
2	9,8	12,8	
3	90,2	71,8	
АГ, риск			
1	0	2,6	0,250
2	0	5,1	
3	9,8	10,3	
4	90,2	82,1	
ИБС, %	85,4	71,8	0,176
Стенокардия напряжения, ФК по NYHA, %			
1	12,2	15,4	0,060
2	61,0	43,6	
3	2,4	–	
ИМ в анамнезе, %	14,6	15,4	0,925
Пароксизмальная ФП, %	12,2	12,8	0,933
СД 2-го типа, %	36,6	35,9	0,949
ИМТ, кг/м ²	32,8 [29,6; 35,8]	29,4 [27,1; 31,7]	0,003
Ожирение, %	73,2	43,6	0,012
ФК ХСН по NYHA, %			
I	9,8	35,9	<0,001
II	85,4	51,3	
III	4,8	2,6	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	84,3 [73,9; 116,0]	83,5 [71,9; 97,8]	0,320
Т6МХ, мин	402,9±64,5	427,1±70,1	0,144

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой.

В дальнейшем проводили ДСТ в рамках стресс-ЭхоКГ с ВЭМП согласно действующим рекомендациям [8, 9] и согласованному мнению экспертов [10]. Критерием положительного ДСТ для диагностики СНсФВ считали $E/e' \geq 15$ [8, 10].

Критерии исключения: недостижение частоты сердечных сокращений, достаточной для завершения ДСТ.

Включены 80 больных (50,0% мужчин, средний возраст 66,3±5,4 года). Больные с положительным ДСТ составили группу I (n=41); больные с отрицательным ДСТ – группу II (n=39). Клиническая, функциональная и лабораторная характеристики представлены в таблицах 1–4.

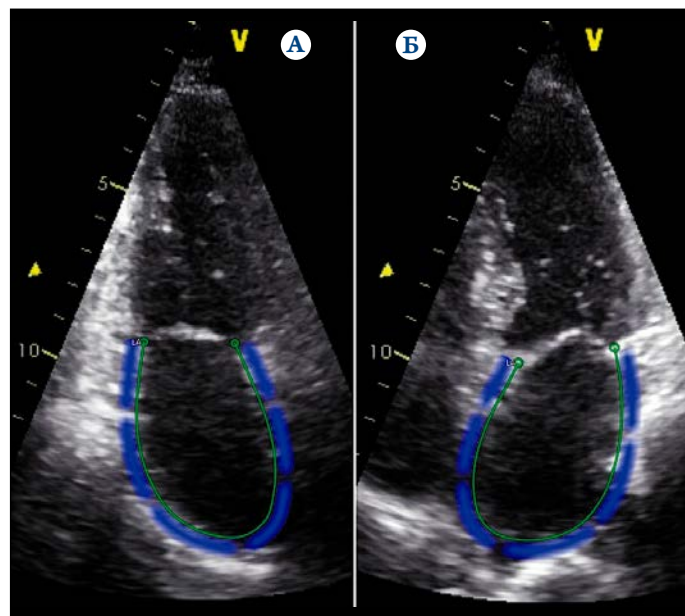
Использованы ультразвуковой аппарат экспертного класса General Electric (GE) Vivid E9 с матричным датчиком M5S-D (1,5–4,6 МГц), велоэргометр GE eBike. Данные сохранены в формате DICOM. Обработка изобра-

Таблица 2. Проводимая медикаментозная терапия

Показатель	Группа I (n=41) с СНсФВ	Группа II (n=39) без СНсФВ	p
БАБ, %	75,6	51,3	0,036
Ингибиторы АПФ, %	31,7	35,8	0,640
БРА, %	61,0	48,7	0,369
АМКР, %	7,3	5,1	0,686
Диуретики, %	41,5	33,3	0,495
БКК, %	26,8	17,9	0,426
Моксонидин, %	7,3	7,7	0,949
АСК, %	61,0	41,0	0,117
Клопидогрел, %	7,3	5,3	0,708
Тикагрелор, %	0,0	2,6	0,487
Антикоагулянты, %	14,6	7,7	0,483
Статины, %	85,4	64,1	0,039
ААС, %	4,9	2,6	0,586
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, %	15,0	5,1	0,263

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; БАБ – бета-адреноблокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БКК – блокаторы кальциевых каналов; АСК – ацетилсалициловая кислота; ААС – антиаритмические средства.

Рисунок 1. Применение STE для оценки LASr



Использован апикальный доступ с акцентом на ЛП, 2-камерная (А) и 4-камерная (Б) позиции, уменьшение ширины угла сектора для увеличения частоты кадров. ЛП – левое предсердие; LASr – left atrial reservoir strain (деформация фазы резервуара левого предсердия); STE – speckle tracking echo (метод отслеживания движения пятен).

жений, кинопетель осуществлялась на рабочей станции IntelliSpace Cardiovascular, платформе TomTec (Philips, США) в соответствии с текущими рекомендациями [11]. Метод STE применен для оценки деформации фазы резервуара ЛП (left atrial reservoir strain, LASr) и глобаль-

Таблица 3. Эхокардиографическая характеристика обследованных больных (n=80)

Показатель	Группа I (n=41) с СНсФВ	Группа II (n=39) без СНсФВ	р
ЭхоКГ покоя			
МЖП, мм	12,9±1,8	12,7±2,0	0,707
ЗСЛЖ, мм	11,1±1,2	11,0±1,5	0,748
ММ ЛЖ, г/м ²	220,0 [193,0; 251,0]	219,0 [176,0; 253,0]	0,545
Индекс ММЛЖ, г/м ²	117,6 [106,2; 135,2]	111,7 [92,0; 127,4]	0,354
Гипертрофия ЛЖ, %	70,7	51,3	0,108
КДО ЛЖ, мл	77,0 [70,0; 96,5]	84,0 [74,0; 98,0]	0,831
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	43,8±9,0	44,2±9,9	0,878
ФВ ЛЖ, %	65,0±4,3	66,0±4,2	0,296
GLS, %	18,1±2,7	19,2±2,8	0,091
GLS <18%, %	39,4	29,4	0,447
Пик E, см/с	68,0 [62,0; 82,5]	57,0 [50,0; 71,0]	0,001
Пик A, см/с	94,0 [82,0; 103,5]	80,0 [70,0; 96,0]	0,010
E/A	0,76 [0,63; 0,87]	0,72 [0,6; 0,94]	0,401
TDI e' sept, см/с	5,8±1,2	5,6±1,2	0,373
TDI e' lat, см/с	7,5±1,5	7,5±1,6	0,887
E/e' average	10,9 [9,7; 12,3]	9,3 [8,0; 10,8]	0,001
LASr, %	22,8 [19,6; 25,6]	28,0 [24,8; 30,2]	<0,001
Стресс-ЭхоКГ с ВЭМП			
E/e' average	15,1 [13,4; 15,9]	9,5 [7,9; 10,3]	<0,001
E/e' septal	16,3 [14,5; 18,0]	10,3 [9,0; 12,1]	<0,001
DFRI, %	9,8 [6,8; 14,0]	21,0 [13,0; 29,0]	<0,001
Градиент ТР, мм рт. ст.	40,0 [26,0; 45,5]	30,0 [20,0; 42,0]	0,043

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; GLS – global longitudinal strain (глобальная продольная деформация); TDI e' sept – left ventricular annular velocity assessed by tissue Doppler imaging; peak e' septal (ранняя диастолическая скорость движения септальной части кольца митрального клапана); TDI e' lat – left ventricular annular velocity assessed by tissue Doppler imaging; peak e' lateral (ранняя диастолическая скорость движения латеральной части кольца митрального клапана); LASI – left atrial stiffness index (индекс жесткости левого предсердия); LASr – left atrial reservoir strain (деформация фазы резервуара левого предсердия); ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; СДЛА – систолическое давление легочной артерии; стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография; ВЭМП – велоэргометрическая проба; E/e' average – усредненное отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока (E) к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e'); DFRI – diastolic functional reserve (диастолический функциональный резерв); ТР – трикуспидальная регургитация.

ной продольной деформации ЛЖ (global longitudinal strain, GLS) [12] (рис. 1).

Лабораторное исследование включало биохимический анализ крови. Определяли концентрацию маркеров иммунного воспаления, дисфункции эндотелия, гомеостаза коллагена и миокардиального стресса (см. табл. 4), применяя твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ на анализаторе ALISEI Q. S.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 23.0. Для определения нормальности распределения использован критерий Колмогорова–Смирнова. Анализ количественных величин несвязанных групп при их нормальном распределении выполняли с помощью критерия t Стьюдента; результаты представлены в виде M±SD (M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение). Для анализа количественных величин при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна–Уитни; результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Качественные величины сравнивали с помощью критерия хи-квадрат

Пирсона. В целях определения выраженности связей проведен корреляционный анализ Спирмена. Статистически значимыми считали различия переменных при p<0,05.

Результаты

Между группами были выявлены статистически значимые различия по стадии АГ, индексу массы тела (ИМТ), наличию ожирения и функциональному классу хронической СН по классификации NYHA – показатели были выше в группе I (см. табл. 1).

При анализе проводимой медикаментозной терапии достоверных различий между группами не выявлено за исключением приема бета-адреноблокаторов и статинов – в группе I лекарственные препараты использованы чаще (см. табл. 2).

При анализе показателей ЭхоКГ в группе I в сравнении с группой II выявлены статистически значимые различия по показателям, характеризующим ДЗ ЛЖ: скоростям пиков E и A трансмитрального потока и отношению E/e'. При анализе результатов применения метода STE в группе I по сравнению с группой II выявлено достовер-

Таблица 4. Концентрация биомаркеров

Показатель	Группа I (n=41) с СНсФВ	Группа II (n=39) без СНсФВ	P
IL-6, пг/мл	4,3 [3,1; 6,3]	4,3 [3,0; 6,0]	0,547
IL-10, пг/мл	6,2 [2,9; 10,3]	5,8 [3,1; 9,8]	0,627
hsCRP, мг/л	2,5 [1,4; 4,0]	1,8 [0,7; 3,3]	0,125
TNF- α , пг/мл	6,2 [5,3; 8,6]	5,5 [4,5; 7,0]	0,248
GDF15, нг/мл	532,3 [411,2; 723,5]	533,3 [378,0; 663,8]	0,353
EDN1, пг/мл	41,3 [17,4; 55,2]	33,7 [17,4; 45,8]	0,453
MPO, нг/мл	48,9 [22,0; 76,2]	59,4 [31,4; 71,5]	0,691
IL-1 β , пг/мл	4,1 [3,6; 6,3]	4,2 [2,8; 6,0]	0,528
ST2, нг/мл	0,4 [0,3; 0,7]	0,4 [0,3; 0,7]	0,758
TGF β 1, нг/мл	7,4 [3,8; 12,6]	7,9 [5,9; 12,2]	0,700
PINP, нг/мл	12,4 [5,5; 26,2]	10,6 [4,7; 24,9]	0,386
PIINP, нг/мл	103,5 [68,0; 124,2]	98,9 [64,5; 118,0]	0,573
PICP, нг/мл	38,4 [22,3; 54,9]	39,1 [18,3; 57,0]	0,958
TIMP1, нг/мл	14,2 [13,1; 14,8]	13,6 [11,7; 14,7]	0,264
MMP-9, нг/мл	11,2 [9,6; 18,5]	10,5 [9,2; 19,0]	0,590
ANP, пг/мл	15,5 [11,9; 22,0]	15,4 [12,8; 22,4]	0,810
NT-proBNP, пг/мл	247,2 [103,4; 406,3]	166,6 [80,7; 287,2]	0,105
TNI, пг/мл	0,04 [0,03; 0,05]	0,05 [0,04; 0,05]	0,488
Cys C, нг/мл	0,8 [0,4; 1,8]	1,1 [0,5; 1,8]	0,610

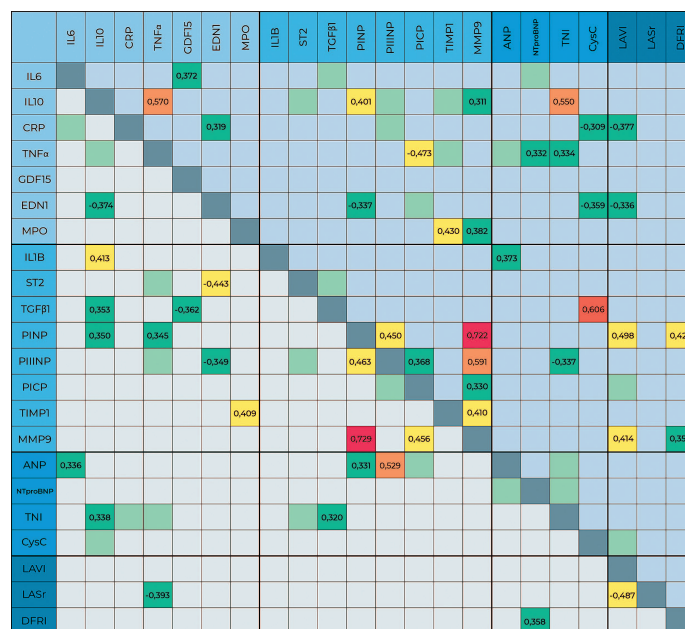
IL – interleukin (интерлейкин), hsCRP – high-sensitivity C-reactive protein (высокочувствительный С-реактивный белок), TNF- α – tumor necrosis factor- α (α -фактор некроза опухоли); GDF15 – growth differentiation factor 15 (фактор дифференциации роста 15), EDN1 – endothelin 1 (эндотелин-1), MPO – myeloperoxidase (миелопероксидаза), ST2 – growth stimulation expressed gene 2 (стимулирующий фактор роста, экспрессируемого геном 2), TGF β 1 – transforming growth factor- β 1 (трансформирующий β 1-фактор роста), PINP – procollagen I N-terminal propeptide (N-концевой пропептид проколлагена I типа), PIINP – procollagen III N-terminal propeptide (N-концевой пропептид проколлагена III типа), PICP – procollagen I C-terminal propeptide (C-концевой пропептид проколлагена I типа), TIMP1 – tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (тканевый ингибитор металлопротеиназ 1-го типа), MMP-9 – matrix metalloproteinase-9 (матриксная металлопротеиназа-9), ANP – atrial natriuretic peptide (предсердный натрийуретический пептид), NT-proBNP – N-terminal pro b-type natriuretic peptide (N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида), TNI – troponin I (тропонин I), CysC – cystatin C (цистатин C).

ное снижение LASr и увеличение индекса жесткости ЛП (left atrial stiffness index, LASI). Все признаки увеличения ДЗ ЛЖ при проведении стресс-ЭхоКГ с ВЭМП имели статистически значимые различия между группами – показатели были хуже в группе I (см. табл. 3).

При анализе уровня лабораторных маркеров достоверных различий не выявлено (см. табл. 4).

По данным корреляционного анализа в группах выявлены связи различной силы; учтены корреляции биологических маркеров между собой, с показателями ЭхоКГ (рис. 2). У больных с СНсФВ лабораторные показатели регуляции коллагена имели наибольшее число взаимосвязей. Так, обнаружены корреляции между уровнем матриксной металлопротеиназы-9 и концентрацией других биомаркеров: интерлейкина-10 ($r=0,311$; $p=0,048$),

Рисунок 2. «Тепловая карта» корреляций анализируемых биомаркеров



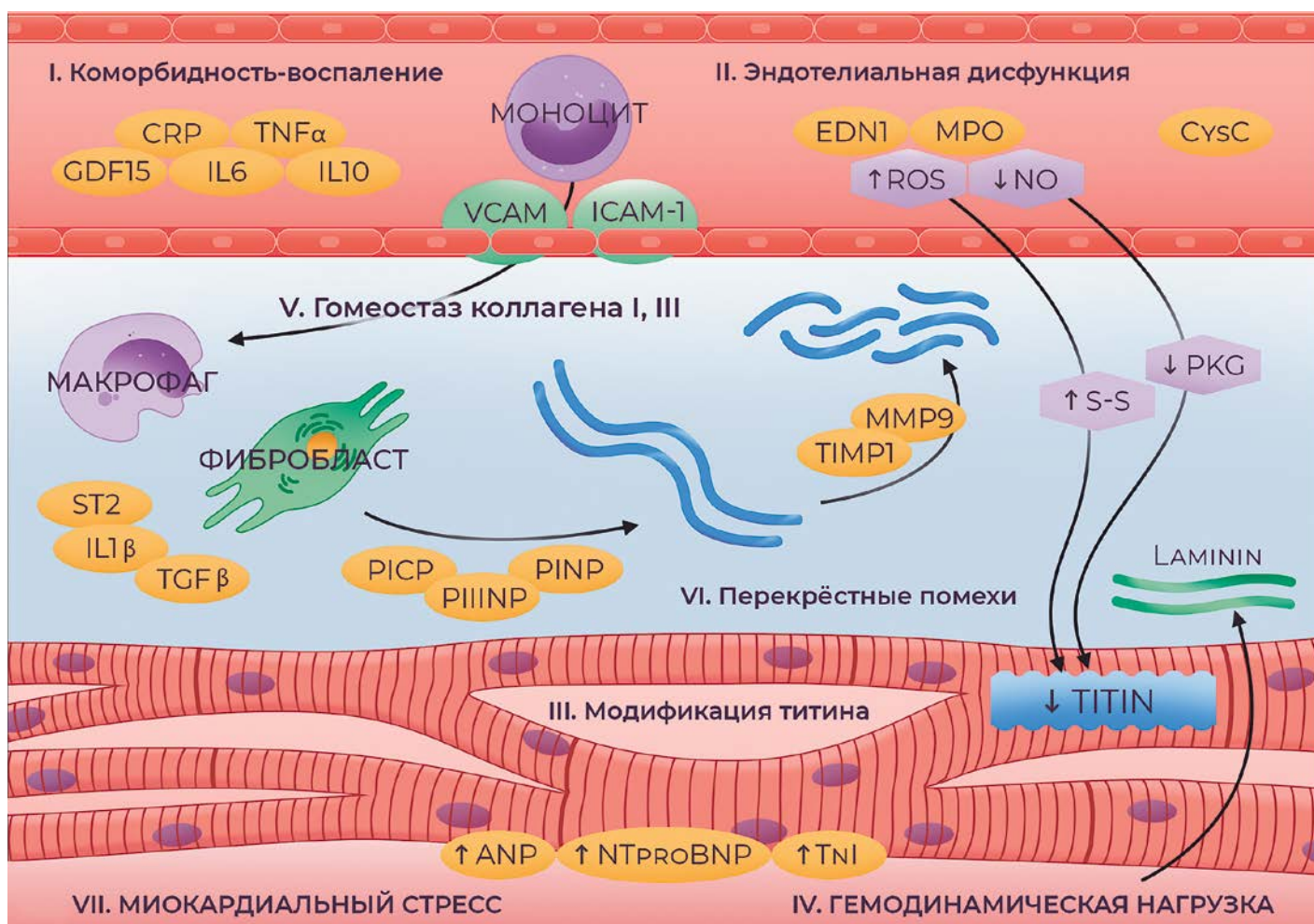
Корреляции группы I отражены выше изолинии (сверху, справа); корреляции группы II – ниже изолинии (снизу, слева). Отмечены только статистически значимые корреляции ($p<0,05$): выраженные выделены красным цветом ($r>0,7$); умеренные – оранжевым ($r>0,5$) и желтым ($r>0,4$) цветами; слабые – зеленым цветом ($r>0,3$).

миелопероксидазы ($r=0,382$; $p=0,014$), N-концевого пропептида проколлагена I типа (procollagen I N-terminal propeptide, PINP) ($r=0,722$; $p<0,001$) и III типа ($r=0,591$; $p<0,001$), C-концевого пропептида проколлагена I типа ($r=0,330$; $p=0,035$), тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа ($r=0,410$; $p=0,008$); показателями ЭхоКГ: индексом объема левого предсердия (left atrium volume index, LAVI) ($r=0,414$; $p=0,007$) и функциональным диастолическим резервом (diastolic functional reserve, DFRI) ($r=0,354$; $p=0,025$). Кроме того, выявлены корреляции концентрации PINP с IL-10 ($r=0,401$; $p=0,009$) и эндотелином-1 ($r= -0,337$; $p=0,031$); PINP с LAVI ($r=0,498$; $p=0,001$) и DFRI ($r=0,420$; $p=0,007$).

Обсуждение

При ряде провоспалительных заболеваний (метаболический синдром, хроническая болезнь почек) избыточный уровень сигнальных молекул (IL-6, hsCRP, TNF- α , GDF15) в микроциркуляторном русле стимулирует суб-эндотелиальную миграцию иммунокомпетентных клеток (циркулирующие моноциты) посредством экспрессии эндотелием молекул адгезии (этап I инициации и развития СНсФВ. Парадигма «коморбидность – воспаление») [2]. При развивающейся дисфункции эндотелия чрезмерно производятся активные формы кислорода, снижается продукция оксида азота (nitric oxide, NO) [13]. Оксидативный стресс вызывает образование дисульфидных связей в ги-

Рисунок 3. Этапы механизма развития СНсФВ



Указаны только биомаркеры, исследованные в представленной работе.

гантском саркомерном белке титине. Дефицит сигнального пути NO-cGMP-PKG в свою очередь способствует гипофосфорилированию титина. В результате повышается жесткость миокарда ЛЖ, так как утрачивается основное свойство ключевого для диастолической функции белка – растяжимость (этапы II, III. Эндотелиальная дисфункция, модификация титина (рис. 3, адаптировано по [2, 3]).

Стойкое повышение системного артериального давления в первую очередь способствует усилению провоспалительных и профибротических сигнальных путей [15]. АГ также приводит к развитию концентрической гипертрофии ЛЖ: увеличивается поперечное сечение кардиомиоцитов (КМЦ), происходит структурное изменение их базальной мембраны (гликопротеид ламинин становится более упругим ввиду увеличения содержания коллагена IV) (этап IV. Высокая гемодинамическая нагрузка) [2].

В настоящее время предпринимаются попытки фенотипирования СНсФВ (преимущественная опора на начальные этапы I–IV) [4, 16, 17]. По данным нашей работы, у больных СНсФВ в сравнении с пациентами без СНсФВ больше ИМТ, чаще встречается ожирение, выше стадия АГ. Учитывая отсутствие различий по мас-

се миокарда и толщине стенок ЛЖ, изложенное больше указывает на кардиометаболический фенотип СНсФВ. Более значимые процессы в контексте развития и прогрессирования СНсФВ происходят в интерстициальном пространстве (см. рис. 3). Моноциты, инфильтрирующие внеклеточный матрикс, становятся макрофагами и в дальнейшем самостоятельно продуцируют цитокины (ST2, TGF β , IL-1 β) для активации и стимуляции фибробластов. Затем осуществляется серия реакций с участием множества сигнальных молекул для синтеза коллагенов I, III (PINP, PIIINP, PICP) и их деградации (TIMP1, MMP-9). Нарушение их регуляции приводит к увеличению объема внеклеточного пространства – избыточному фиброзу миокарда (этап V. Нарушение гомеостаза коллагена) [2, 3].

Согласно нашим данным, у больных с СНсФВ наиболее сильные и множественные корреляции обнаружены с участием PINP и MMP-9 (см. рис. 2). Важно указать на их связи с различными биомаркерами, которые включены во все этапы инициации, развития и прогрессирования СНсФВ: метавоспаление (IL-10), дисфункция эндотелия (EDN1 и MPO), нарушение гомеостаза коллагена

(PINP, PICP, TIMP1). Кроме того, обнаружены связи PINP и MMP-9 с инструментальными показателями, описывающими повышение ДЗ ЛЖ: LAVI и DFRI.

В этом отношении стоит отметить результаты мета-анализа М.М. Krebber и соавт. (2020) [18], согласно которым, MMP-9 (наряду с TIMP1) является наиболее важным элементом динамического наблюдения за состоянием внеклеточного матрикса. Более того, в настоящее время IL-10 принято считать не только противовоспалительным медиатором, но и цитокином, регулирующим фиброз [19]. С учетом вероятного напряжения адаптационных механизмов иммунного воспаления, регуляции синтеза и разрушения коллагена представляется важным серийное определение MMP-9, PINP и IL-10 для оценки прогрессирования СНсФВ.

Дальнейший процесс прогрессирования СНсФВ усугубляют перекрестные помехи между гемодинамической нагрузкой, изменениями структуры и функции базальной мембраны КМЦ и саркомерным белком титином (этап VI) [2]. Все описанные процессы в совокупности приводят к миокардиальному стрессу и возможному повреждению КМЦ сначала при ФН, затем – в состоянии покоя (этап VII) [2, 3]. По данным представленной работы, у больных СНсФВ не найдено статистически значимых связей с маркерами миокардиального стресса, вероятно, ввиду раннего выявления синдрома – при моделировании ФН (достижение $E/e' \geq 15$ при стресс-ЭхоКГ с ВЭМП, а не в состоянии покоя). Известно, что пери-

од полувыведения NT-proBNP составляет около 120 мин, поэтому постоянная более высокая концентрация маркера в состоянии покоя не поддерживается [20].

В то же время стоит указать на, вероятно, более информативную инструментальную характеристику СНсФВ. Синдром подтвержден посредством достижения референсного значения E/e' при проведении стресс-ЭхоКГ с ВЭМП. К тому же у таких больных обнаружены признаки повышения среднего давления в полости ЛП при ЭхоКГ покоя (снижение LA_{Sr} , повышение LA_{SI}) и снижение способности миокарда ЛЖ к растяжению при ФН (DFRI). Таким образом, получено представление о явлении миокардиального стресса в состоянии покоя и при ФН [6].

Заключение

Для больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка характерно большее количество взаимосвязей между маркерами нарушения гомеостаза коллагена и показателями эхокардиографии, характеризующими повышение давления заполнения левого желудочка.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 17.05.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang H, Dhalla NS. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(2):1082. DOI: 10.3390/ijms25021082
2. Paulus WJ, Zile MR. From Systemic Inflammation to Myocardial Fibrosis: The Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Paradigm Revisited. *Circulation Research*. 2021;128(10):1451–67. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318159
3. Bayes-Genis A, Cielie G, Domingo M, Codina P, Santiago E, Lupón J. Biomarkers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cardiac Failure Review*. 2022;8:e20. DOI: 10.15420/cfr.2021.37
4. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2020;8(3):172–84. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.09.009
5. Ovchinnikov AG, Potekhina A, Belyavskiy E, Gvozdeva A, Ageev F. Left atrial dysfunction as the major driver of heart failure with preserved ejection fraction syndrome. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2022;50(8):1073–83. DOI: 10.1002/jcu.23318
6. Shirokov N.E., Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Musikhina N.A., Gizatulina T.P., Enina T.N. et al. Principles for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(S3):68–76. [Russian: Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Мусихина Н.А., Гизатулина Т.П., Енина Т.Н. и др. Принципы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(S3):68–76]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5448
7. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. 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. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016;17(12):1321–60. DOI: 10.1093/ehjci/jew082
8. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(2):101–38. DOI: 10.1016/j.echo.2016.10.016
9. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
10. Ovchinnikov A.G., Ageev F.T., Alekhin M.N., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A., Galyavich A.S. et al. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. *Kardiologiya*. 2020;60(12):48–63. [Russian: Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алехин М.Н., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галевич А.С. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. *Кардиология*. 2020;60(12):48–63]. DOI: 10.18087/cardio.2020.12.n1219

11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
12. Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018;19(6):591–600. DOI: 10.1093/ehjci/jeu042
13. Vlasov T.D., Petrishev N.N., Lazovskaya O.A. Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020;17(2):76–84. [Russian: Власов Т.Д., Петрищев Н.Н., Лазовская О.А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;17(2):76-84]. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84
14. Cai Z, Wu C, Xu Y, Cai J, Zhao M, Zu L. The NO-cGMP-PKG Axis in HFpEF: From Pathological Mechanisms to Potential Therapies. *Aging and disease*. 2023;14(1):46–62. DOI: 10.14336/AD.2022.0523
15. Loperena R, Van Beusecum JP, Itani HA, Engel N, Laroumanie F, Xiao L et al. Hypertension and increased endothelial mechanical stretch promote monocyte differentiation and activation: roles of STAT3, interleukin 6 and hydrogen peroxide. *Cardiovascular Research*. 2018;114(11):1547–63. DOI: 10.1093/cvr/cvy112
16. Serezhina E.K., Obrezan A.G. Features of phenotyping patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(S3):77–82. [Russian: Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Особенности фенотипирования пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(S3):77-82]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5348
17. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: reliance on clinical phenotypes. *Kardiologiia*. 2022;62(7):44–53. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. *Кардиология*. 2022;62(7):44-53]. DOI: 10.18087/cardio.2022.7.n2058
18. Krebber MM, Van Dijk CGM, Vernooij RWM, Brandt MM, Emter CA, Rau CD et al. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases in Extracellular Matrix Remodeling during Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(18):6742. DOI: 10.3390/ijms21186742
19. Steen EH, Wang X, Balaji S, Butte MJ, Bollyky PL, Keswani SG. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. *Advances in Wound Care*. 2020;9(4):184–98. DOI: 10.1089/wound.2019.1032
20. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Frankenstein L, Mereles D, Amr A, Buss S et al. Biomarker Changes after Strenuous Exercise Can Mimic Pulmonary Embolism and Cardiac Injury – A Metaanalysis of 45 Studies. *Clinical Chemistry*. 2015;61(10):1246–55. DOI: 10.1373/clinchem.2015.240796