

# Влияние метаболических и провоспалительных факторов на формирование диастолической сердечной недостаточности у женщин с гипертонической болезнью

А.В. Барсуков<sup>✉1</sup>, А.Ю. Сеидова<sup>2</sup>, К.А. Щербакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области», Санкт-Петербург, Россия

✉avbarsukov@yandex.ru

## Аннотация

**Актуальность.** Диастолическая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – характерное осложнение гипертонической болезни.

**Материалы и методы.** Обследованы 62 женщины с гипертонической болезнью. Первая группа (n=47, средний возраст 51,5±6,2 года) – лица с артериальной гипертензией (АГ), осложненной диастолической ХСН, 2-я (n=15, 49,8±6,7 года) – лица с неосложненной АГ. Диагноз ХСН у женщин 1-й группы подтвержден данными теста с 6-минутной ходьбой, повышенным содержанием в крови N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, наличием дилатации левого предсердия, гипертрофии и нарушенной релаксации левого желудочка (ЛЖ). Исследован уровень показателей липидного, углеводного, пуринового метаболизма, медиаторов системного воспаления (С-реактивного белка), фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкина (ИЛ)-6, и проведен корреляционный анализ всей совокупности лабораторных данных с данными теста с 6-минутной ходьбой и интегрального показателя диастолической дисфункции ЛЖ (Е/е').

**Результаты.** Женщины с АГ, осложненной начальными проявлениями диастолической ХСН, характеризуются достоверно более высоким, но соответствующим референсному диапазону значений, содержанием в крови ФНО-α, ИЛ-6 по сравнению с женщинами, имеющими неосложненную АГ. У женщин с АГ, осложненной начальными проявлениями диастолической ХСН, установлена значимая корреляция между уровнем в крови атерогенных липидов и липопротеинов, глюкозы, мочевой кислоты, С-реактивного белка, ФНО-α, ИЛ-6, с одной стороны, и показателями, характеризующими снижение толерантности к физической нагрузке, диастолическую дисфункцию ЛЖ – с другой.

**Заключение.** Формирование клинического синдрома диастолической сердечной недостаточности, а также нарушений релаксивной функции ЛЖ у женщин предполагает участие метаболических факторов и провоспалительного паттерна.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, диастолическая хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая система, метаболизм, провоспалительный статус, корреляционный анализ, женский пол.

**Для цитирования:** Барсуков А.В., Сеидова А.Ю., Щербакова К.А. Влияние метаболических и провоспалительных факторов на формирование диастолической сердечной недостаточности у женщин с гипертонической болезнью. CardioСоматика. 2020; 11 (1): 17–23. DOI: 10.26442/22217185.2020.1.200099

Original Article

## Influence of metabolic and proinflammatory factors on diastolic heart failure formation in females with essential hypertension

Anton V. Barsukov<sup>✉1</sup>, Alla Yu. Seidova<sup>2</sup>, Ksenia A. Shcherbakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Health Unit of Internal Ministry of the Russian Federation in Saint Petersburg and Leningrad region, Saint Petersburg, Russia

✉avbarsukov@yandex.ru

## Abstract

**Relevance.** Diastolic chronic heart failure (CHF) is a characteristic complication of essential hypertension (EH).

**Materials and methods.** 62 females with EH were examined. The first group (n=47, mean age 51.5±6.2 years) – persons with EH complicated by diastolic CHF, the second group (n=15, 49.8±6.7 years) – persons with uncomplicated EH. The diagnosis of CHF in females of the first group is confirmed by the data of the test with 6-minute walking, increased blood content of the N-terminal precursor of the brain natriuretic peptide, the presence of left atrial dilatation, hypertrophy and disturbed left ventricle (LV) relaxation. The levels of indices of lipid, carbohydrate, purine metabolism, mediators of systemic inflammation (C-reactive protein),

tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) were studied and a correlation analysis of the whole set of laboratory data with 6-minute walking test results and an integral index of diastolic LV dysfunction (E/e').

Results. Females with EH complicated initial manifestations of diastolic heart failure, characterized by significantly higher, but the corresponding values of the reference range, the content in blood TNF- $\alpha$ , IL-6 compared with females with uncomplicated EH. In females with hypertension complicated initial manifestations of diastolic heart failure is established significant correlation between blood levels of atherogenic lipids and lipoproteins, glucose, uric acid, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 on the one hand and indices characterizing reduced tolerance to physical load, diastolic LV dysfunction.

**Conclusion.** Formation of diastolic heart failure clinical syndrome as well as disturbances of LV relax function in hypertensive females allows participation of metabolic factors and pro-inflammatory pattern.

**Key words:** essential hypertension, diastolic chronic heart failure, cardiovascular system, metabolism, proinflammatory status, correlation analysis, female gender.

**For citation:** Barsukov A.V., Seidova A.Yu., Shcherbakova K.A. Influence of metabolic and proinflammatory factors on diastolic heart failure formation in females with essential hypertension. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (1): 17–23. DOI: 10.26442/22217185.2020.1.200099

## Введение

В патогенезе так называемого гипертонического сердца важная роль отводится нарушению релаксационной функции левого желудочка (ЛЖ). Артериальная гипертензия (АГ) оказывает доминирующее влияние на развитие так называемой диастолической хронической сердечной недостаточности (ХСН). В профессиональной среде широко распространен термин «ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ», по существу являющийся синонимом понятия «диастолическая сердечная недостаточность» (ДСН). Не менее 1/2 популяции пациентов с клинической картиной недостаточности общего кровообращения имеют нормальную сократительную способность ЛЖ [1]. Женский пол признан одним из факторов, ассоциируемых с ДСН [2].

Современная парадигма патогенеза ХСН с некомпromетированной сократительной способностью ЛЖ у пациентов с гипертензией предполагает участие системного низкоинтенсивного воспаления и нарушений основных видов обмена веществ [3]. Выполненные в данном направлении работы охватывают преимущественно гетерогенные по половому признаку разновозрастные популяции с различным уровнем артериального давления (АД) и полиморбидным фоном (перенесенным инфарктом миокарда, фибрилляцией предсердий – ФП, сахарным диабетом – СД) [4–6]. Очевиден недостаток исследований, направленных на изучение гендерных особенностей патогенеза ХСН при гипертонической болезни (ГБ) в группах пациентов, которые уравниваются по ряду клинико-анамнестических признаков.

**Цель исследования** – установить корреляционную взаимосвязь показателей углеводного, липидного, пуринового метаболизма, провоспалительного статуса с параметрами, характеризующими толерантность к физической нагрузке и нарушение диастолической функции ЛЖ у женщин с ГБ, осложненной начальными проявлениями ДСН.

## Материалы и методы

В ходе исследования изучены данные, полученные у 62 специально отобранных женщин с ГБ, разделенных согласно дизайну работы на 2 группы. Первую (основную) группу составили 47 женщин с эссенциальной АГ 1–2-й степени (которая осложнена ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ), имеющих при этом диастолическую дисфункцию данной камеры сердца. Стадию ГБ и степень повышения АД устанавливали согласно текущим рекомендациям отечественных и европейских экспертов [7, 8]. Диагноз ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ устанавливали с учетом Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН (ОССН, РКО и

РНМОТ) [9]. В 1-ю группу включали только женщин с клинической картиной, соответствующей I–II функциональному классу (ФК) ХСН, наличием ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ , синусовым ритмом, содержанием в плазме крови N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)  $>125$  пг/мл. Уровень NT-proBNP определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате COBAS h 232 KIT (Франция). ФК ХСН подтверждали результатами теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Наличие ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ верифицировали на основании следующих критериев, рекомендованных экспертами Европейского общества кардиологии (2016 г.): гипертрофии ЛЖ (доказанной по признаку значения индекса массы миокарда ЛЖ более  $95$  г/м<sup>2</sup>), дилатации левого предсердия – ЛП (индекса объема ЛП  $>34$  мл/м<sup>2</sup>), нарушения диастолической функции ЛЖ (ДФЛЖ) [10]. При определении степени диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) руководствовались рекомендациями по оценке диастолической функции ЛЖ Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы и Американского общества эхокардиографии (ASE/EACI, 2016) [11].

В качестве группы сравнения (2-й) нами отобраны 15 женщин с ГБ II стадии (1–2-я степень повышения АД) без клинических проявлений ХСН, обладавших нормальными систолической и диастолической функцией ЛЖ и не имевших критериев исключения. Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, значению гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) крови, офисному уровню систолического и диастолического АД.

В исследование не включали пациенток с 3-й степенью АГ, вторичным характером АГ, инфарктом миокарда в анамнезе, некоронарогенной и клапанной патологией сердца, ФП и другими клинически значимыми нарушениями ритма и проводимости, хронической болезнью почек V стадии, любой клинически значимой бронхолегочной патологией, дисфункцией щитовидной железы, острыми воспалительными заболеваниями или обострениями хронических заболеваний в течение 2 нед до скрининга, онкозаболеваниями, при невозможности обеспечения должного качества эхокардиографии или невозможности оценки ДФЛЖ в достаточном объеме.

Биохимические анализы крови выполняли на аппарате Spectrum (США). Всем участницам исследования натошак производили забор крови для определения уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), глюкозы, HbA<sub>1c</sub>, мочевой кислоты. У обследованных лиц в сыворотке крови также исследовали содержание С-реактивного белка (СРБ),

Показатель	1-я группа (АГ+ХСН; n=49)	2-я группа (АГ без ХСН; n=15)	p-значение
Возраст, лет	51,5±6,2	49,8±6,7	0,36
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,3±3,6	29,2±3,1	0,68
NT-proBNP, пг/мл	282±105	Нет данных	–
ТШХ, м	420±80	812±92,3	<0,001
Офисное систолическое АД, мм рт. ст.	148±6,4	145,3±9,8	0,67
Офисное диастолическое АД, мм рт. ст.	85,5±5,7	92,4±10,4	0,14
Частота сердечных сокращений в покое, мин	76,1±8,7	76,3±8,7	0,62
ФВ ЛЖ, %	61,6±0,73	65,6±3,34	0,88
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	121±1,17	105±7,14	0,045
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	36,1±0,34	27,6±2,20	0,034
E/e' среднее, ед	8,63±0,38	6,46±0,58	0,008
e' среднее, м/с	8,31±0,24	12,1±1,09	0,009

Показатель	1-я группа (АГ+ХСН; n=49)	2-я группа (АГ без ХСН; n=15)	p-значение
ОХС, ммоль/л	5,66±0,24	5,26±0,46	0,78
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,73±0,16	3,16±0,38	0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,31±0,09	1,27±0,28	0,66
ТГ, ммоль/л	2,27±0,15	1,49±0,52	0,05
Глюкоза плазмы, ммоль/л	5,32±0,09	5,24±0,09	0,82
HbA <sub>1c</sub> , %	5,92±0,08	5,62±0,08	0,10
Мочевая кислота, мкмоль/л	394±34,0	374±51	0,56

Показатель	1-я группа (АГ+ХСН; n=49)	2-я группа (АГ без ХСН; n=15)	p-значение
СРБ, мг/л	3,77±0,17	3,42±0,16	0,46
ФНО-α, пг/мл	4,74±0,29	3,33±0,37	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	4,21±0,22	3,09±0,29	0,002

фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкина (ИЛ)-6. Уровень СРБ в венозной крови испытуемых исследовали методом иммуноферментного анализа на аппарате Sapphire-400 (Италия), принимая за норму значения менее 5,0 мг/л. Содержание ФНО-α и ИЛ-6 в сыворотке крови оценивали посредством твердофазного иммуноферментного метода с использованием высокочувствительных тест-систем («Вектор-Бест», Россия). Референсным интервалом условной нормы ФНО-α считали 0–6 пг/мл, а ИЛ-6 – 6–10 пг/мл.

Электрокардиограмму в 12 отведениях регистрировали на аппарате ECG-9812 (Китай). Эхокардиографию выполняли по стандартным методикам на аппарате Philips Epiq 7 G. ДФЛЖ исследовали в режиме тканевой доплерэхокардиографии, оценивая усредненную пиковую тканевую скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана (e', м/с), а также рассчитывая показатель E/e', позволяющий установить давление наполнения ЛЖ [12]. Значения показателя e' < 10 м/с свидетельствовали о наличии ДДЛЖ. Значения расчетного показателя E/e' < 8 считали нормальными, от 8 до 13 – пограничными, более 13 – достоверно указывающими на наличие ДДЛЖ.

Среди ультразвуковых маркеров нарушений релаксационной функции ЛЖ учитывали также увеличенный индекс объема ЛП, принимая за норму значения менее 34 мл/м<sup>2</sup> [12]. Общая характеристика обследованных женщин с ГБ приведена в табл. 1.

Полученные данные обработаны с помощью программы Statistic for Windows (версия 10.0). Проверку нормальности распределения проводили методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Оценку групповых различий выполняли путем определения значения t-критерия Стьюдента и зависимости между категориальными переменными по Пирсону (критерия χ<sup>2</sup>). Критическим уровнем значимости считали p < 0,05. Для выявления взаимосвязей между анализируемыми показателями рассчитывали коэффициенты корреляции, как линейной Пирсона, так и ранговой Спирмена. Корреляционную связь считали слабой при коэффициенте корреляции r < 0,2; умеренной – при r = 0,2–0,49; сильной – при r ≥ 0,5.

## Результаты

**Показатели липидного, углеводного, пуринового видов обмена.** Как следует из табл. 2, пациентки с АГ в сочетании с ХСН характеризовались умеренным

**Таблица 4. Достоверные корреляции изученных лабораторных показателей с дистанцией, пройденной в период ТШХ у женщин с ГБ, осложненной начальными проявлениями ДСН**

Лабораторный показатель	Коэффициент r	p-значение
ОХС	-0,53	<0,001
ХС ЛПНП	-0,47	<0,001
ТГ	-0,55	<0,001
Глюкоза	-0,35	0,002
Мочевая кислота	-0,69	0,019
СРБ	-0,61	<0,001
ИЛ-6	-0,37	0,001
ФНО- $\alpha$	-0,51	<0,001

**Таблица 5. Достоверные корреляции изученных лабораторных показателей с ультразвуковым параметром E/e' у женщин с ГБ, осложненной начальными проявлениями ДСН**

Лабораторный показатель	Коэффициент r	p-значение
ОХС	0,25	0,022
ХС ЛПНП	0,26	0,016
ТГ	0,31	0,005
СРБ	0,42	<0,001
ИЛ-6	0,39	<0,001
ФНО- $\alpha$	0,45	<0,001

отклонением содержания ОХС, ХС ЛПНП, ТГ от диапазона значений, определенного текущими отечественными рекомендациями для лиц высокого сердечно-сосудистого риска [13]. Содержание липидов и липопротеинов у женщин группы сравнения расценено как погранично повышенное, поскольку большинство из них соответствовали категориям среднего сердечно-сосудистого риска. Уровень ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ у женщин основной группы и группы сравнения достоверно не различался ( $p>0,05$  для каждого показателя). Содержание глюкозы плазмы натощак находилось в референсном диапазоне значений у женщин каждой группы, уровень  $HbA_{1c}$  у женщин с АГ в сочетании с ХСН соответствовал пограничным значениям, а у пациенток с изолированной АГ – верхней границе нормы. Каждый из показателей углеводного обмена не различался между группами ( $p>0,05$ ). Урикемия у женщин 1-й (основной) группы умеренно превышала должный диапазон значений, а у женщин 2-й группы (группы сравнения) – незначительно, при этом межгрупповых различий в величинах этого показателя нами не установлено ( $p>0,05$ ).

**Показатели провоспалительного статуса.** Как следует из табл. 3, содержание СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 в крови у женщин с АГ в сочетании с ХСН и изолированной АГ соответствовало референсному диапазону значений. Уровень СРБ у женщин 1 и 2-й групп различался несущественно ( $p>0,05$ ), а сывороточная концентрация ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 у женщин с АГ в сочетании с ХСН достоверно превышала таковую у пациенток с АГ без ХСН ( $p<0,001$ ;  $p=0,002$  соответственно).

**Данные корреляционного анализа.** В табл. 4, 5 приведены достоверные корреляционные связи изученных лабораторных параметров с показателями, характеризующими толерантность к физической нагрузке и нарушение ДФЛЖ у женщин основной группы.

Женщины с АГ в сочетании с ХСН характеризовались наличием достоверных обратных корреляций сывороточного уровня ОХС ( $p<0,001$ ), ХС ЛПНП

( $p<0,001$ ), ТГ ( $p<0,001$ ), мочевой кислоты ( $p=0,019$ ), СРБ ( $p<0,001$ ), ИЛ-6 ( $p=0,001$ ), ФНО- $\alpha$  ( $p<0,001$ ), натощаковой глюкозы плазмы ( $p=0,002$ ) с пройденной за 6 мин дистанцией.

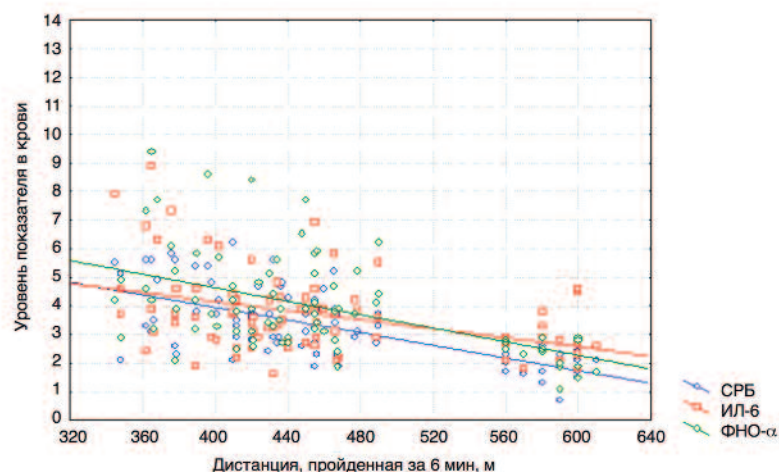
Пациенткам с АГ в сочетании с ХСН оказалась свойственной прямая достоверная корреляция сывороточного содержания ОХС ( $p=0,022$ ), ХС ЛПНП ( $p=0,016$ ), ТГ ( $p=0,005$ ), СРБ ( $p<0,001$ ), ИЛ-6 ( $p<0,001$ ), ФНО- $\alpha$  ( $p<0,001$ ) с интегральным расчетным показателем E/e', увеличение которого свидетельствует о ДДЛЖ.

На рисунке отражена отрицательная, фактически линейная, взаимосвязь дистанции, пройденной за 6 мин, с уровнем СРБ, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  сыворотки крови среди женщин основной группы.

## Обсуждение

Как следует из данных наблюдательных исследований, в когортах с так называемой ДСН женщины количественно преобладают относительно мужчин. Наиболее четко это прослеживается в пожилых популяциях [14]. Иммуновоспалительный процесс имеет важное значение в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности независимо от лежащих в ее основе заболеваний [3]. Патогенетическая парадигма субклинического системного иммунного воспаления при ХСН гипертензивного происхождения имеет твердые аргументы для учета в реальной клинической практике с целью оптимизации лечебных решений.

В целом среди обследованных нами пациенток с АГ уровень показателей провоспалительного паттерна (СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) соответствовал нормальным пределам, однако наличие диастолической ХСН сопровождалось достоверно большей концентрацией данных показателей. Взаимосвязь сывороточного уровня СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 со сниженной толерантностью к физической нагрузке и нарушением релаксивной функции ЛЖ у обследованных женщин основной группы, по-видимому, поддерживает концепцию об участии субклиниче-

**Зависимость результата ТШХ от сывороточных значений медиаторов системного воспаления у женщин с ГБ, осложненной начальными проявлениями ДСН.**

ского воспаления в патогенезе ДСН при ГБ. Безусловно, определенное значение могут иметь коморбидные факторы у женщин нашей выборки, предопределяющие высокую вероятность обнаружения напряженности провоспалительного паттерна. Так, все пациентки характеризовались наличием эссенциальной гипертензии как таковой. У большинства женщин основной группы констатируется абдоминальное ожирение начальных степеней, некоторые участницы обладали СД 2-го типа и/или бессимптомной гиперурикемией. Более 1/2 пациенток характеризовались наличием типичного метаболического синдрома. Наконец, у каждой участницы, согласно дизайну работы, верифицирована диастолическая ХСН I–II ФК при наличии нормальной сократительной способности ЛЖ. Каждая из названных особенностей клинического портрета обследованных женщин сопровождается повышением напряженности провоспалительного паттерна, который, в свою очередь, оказывает неблагоприятное влияние на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. В условиях совокупности указанных патологических состояний и заболеваний, как правило, одновременно принимают патогенетическое участие (и взаимно отягощают) субклиническое иммунное воспаление, оксидативный стресс, нарушения липидного, углеводного, пуринового метаболизма, дисфункция эндотелия, функциональная избыточность нейрогормональных регуляторных систем (симпатоадреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой). Заслуживает внимания установленный линейный (с отрицательным знаком) характер взаимоотношений медиаторов системного воспаления и результата ТШХ.

Клиническое значение метаболического синдрома для женской постменопаузальной популяции достаточно велико, поскольку увеличение массы тела за счет висцеральной жировой ткани ассоциировано со значительным ростом кардиоваскулярных рисков. Так, в обсервационном исследовании С. Eaton и соавт. (2016 г.) установлено, что среди 1952 случаев острой сердечной недостаточности 46% из них убедительно интерпретированы как сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ и лишь 26% – убедительно как сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ [15]. Висцеральная жировая ткань считается ис-

точником гиперпродукции факторов системного воспаления. Объем висцеральной жировой ткани ассоциирован с ДДЛЖ, а содержание медиаторов системного воспаления в крови тесно взаимосвязано с количеством ретроперитонеального и перикардиального жира [16].

Установлена патогенетическая роль гиперэкспрессии СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 в поддержании системной гипертензии, развитии структурно-функционального ремоделирования сердца и сосудов, почечной дисфункции, прогрессировании сердечной недостаточности [17]. В целом установленные нами и ранее опубликованные данные указывают на сходство направленности и достоверности взаимосвязи СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 с массой миокарда ЛЖ, объемом ЛП, нарушениями ДФЛЖ у мужчин и женщин с ГБ, осложненной начальными проявлениями ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [18]. Нарушение ДФЛЖ, как правило, сопутствует умеренному приросту содержания в сыворотке крови и ткани миокарда провоспалительных цитокинов, подчеркивая их патогенетическую взаимосвязь.

В другом ранее опубликованном нами материале [19] показано, что основные «поставщики» ДСН (гипертензия, СД 2-го типа, ФП) ассоциированы с напряженностью провоспалительного паттерна. Примечательным оказалось то, что концентрация ФНО- $\alpha$  у пациентов с АГ в сочетании с СД 2-го типа и ФП (1-я группа) оказалась выше, чем у обследованных с АГ в сочетании только с СД 2-го типа (2-я группа) или только с ФП (3-я группа) [48,9 $\pm$ 5,31, 10,5 $\pm$ 2,37 и 30,2 $\pm$ 6,14 пг/мл соответственно; значимость различий показателей между 1 и 2-й группами –  $p < 0,001$ ; между 1 и 3-й –  $p = 0,0219$ , между 2 и 3-й –  $p = 0,0059$ ].

При ГБ расстройства релаксации ЛЖ сопряжены с увеличением темпов образования интерстициальной фиброзной ткани. Нарушение баланса между про- и антифибротическими процессами ассоциировано с расстройствами регуляции синтеза коллагена из проколлагенов I и III типов. Фибробласты и кардиомиоциты синтезируют такие профибротические медиаторы, как альдостерон, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ФНО- $\beta$ . Иммунные клетки крови (макрофаги и лейкоциты) продуцируют цитокины, факторы роста, галектин-3, также стимулирующие развитие фиброза в кардиоваскулярной системе [17]. Таким образом, в генезе ДДЛЖ важное значение имеет повышенный темп образования интракардиальной фиброзной ткани. Местное интра-

кардиальное воспаление, способствующее экспрессии профибротических факторов, следует учитывать в качестве одного из механизмов структурно-функционального ремоделирования сердца у пациентов с ГБ и ассоциированной с ней ХСН.

Обнаруженная нами достоверная зависимость содержания медиаторов воспаления и расстройств ДФЛЖ ранее наблюдалась некоторыми другими исследователями. Так, С. Wu и соавт. (2013 г.) сообщили о взаимосвязи сывороточного уровня ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 с тканевыми доплерографическими показателями E/e' и e' [20]. Авторы этой работы высказали суждение о способности кардиомиоцитов синтезировать ФНО- $\alpha$  в количествах, пропорциональных степени выраженности диастолического миокардиального стресса. В текущем собственном исследовании удалось показать, что сывороточное содержание ХС, ХС ЛПНП, глюкозы, мочевой кислоты, СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 у женщин с АГ, осложненной начальными проявлениями ДСН, отчетливо ассоциировано с нарушенной релаксивной функцией ЛЖ, а также снижением переносимости физических нагрузок.

## Выводы

По сравнению с женщинами, которые имеют несложненную АГ, пациентки с ГБ, сочетанной с начальными проявлениями диастолической ХСН, характеризуются достоверно более высоким, но соответствующим референсному диапазону значений, содержанием в крови ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6.

У женщин с ГБ, осложненной начальными проявлениями диастолической ХСН, наблюдается достоверная взаимосвязь между уровнем в крови атерогенных липидов и липопротеинов, глюкозы, мочевой кислоты, СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, с одной стороны, и показателями, характеризующими снижение толерантности к физической нагрузке, ДДЛЖ – с другой.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении данного исследования.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования (от 25.06.2017 №191) одобрен локальным этическим комитетом учреждения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

1. Parikh KS, Sharma K, Fiuzat M et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Expert Panel Report. *J Am Coll Cardiol HF* 2018; 6 (8): 619–32. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.06.008
2. Guo L, Guo X, Chang Y et al. Prevalence and risk factors of heart failure with preserved ejection fraction: A population-based study in Northeast China. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13: 770. DOI: 10.3390/ijerph13080770
3. Sbirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. Role of inflammation in heart failure. *Curr Ather Rep* 2017; 19: 27. DOI: 10.1007/s11883-017-0660-3
4. Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Структурно-функциональные изменения миокарда и клапанов сердца у больных коронарной патологией старших возрастных групп. *Мед. совет.* 2018; 5: 122–6. [Nikiforov VS, Nikishchenko Yu.V. Strukturno-funktsionalnye izmeneniia miokarda i klapanov serdtsa u bol'nykh koronarnoi patologiiie starshibk vozrastnykh grupp. *Med. sovet.* 2018; 5: 122–6 (in Russian)]
5. Kosmala W, Rojek A, Przewlocka-Kosmala M. Contributions of nondiastolic factors to exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 659–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.096
6. Huang W, Chai SC, Lee SGS. Prognostic Factors After Index Hospitalization for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2017; 119: 2017–20. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.03.032
7. Чазова ИЕ, Зернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova IE, Zernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian)]
8. Agabiti E, France MA, Uk AD et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
9. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журн. Сердечная Недостаточность.* 2017; 18 (1): 3–40. DOI: 10.18087/npj.2017.1.2346 [Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Klinicheskie rekomendatsii. Kbronicheskaja serdecnaia nedostatochnost' (KbSN). *Zhurn. Serdecnaia Nedostatochnost'.* 2017; 18 (1): 3–40. DOI: 10.18087/npj.2017.1.2346 (in Russian)]
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016; 18 (8): 883–1084. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
11. Naguib SF, Smiseth OA, Appleton CP 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277–314. DOI: 10.1016/j.jecho.2016.01.011
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography (ASE) and the European association of cardiovascular imaging (EAS) Wallace. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28 (1): 1–39. DOI: 10.1016/j.jecho.2014.10.003
13. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации (VI пересмотр). *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017; 3: 5–22. [Ezbov M.V., Sergienko I.V., Kukharчук V.V. et al. Diagnostika i korrektsiia narusbenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza: Rossiiskie rekomendatsii (VI peresmotr). *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2017; 3: 5–22 (in Russian)]
14. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: e18–e209. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182009701
15. Eaton CB, Pettinger M, Rossouw J et al. Risk Factors for Incident Hospitalized Heart Failure with Preserved Versus Reduced Ejection Fraction in a Multiracial Cohort of Postmenopausal Women. *Circulation: Heart Failure* 2016; 9 (10): e002883. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002883
16. Woblfahrt P, Redfield MM, Lopez-Jimenez F et al. Impact of general and central adiposity on ventricular-arterial aging in women and men. *J Am Coll Cardiol HF* 2014; 2: 489–99. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.03.014
17. Gombert-Maitland M, Sbab SJ, Guazzi M. Inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF* 2016; 4 (4): 325–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.11.013
18. Барсуков А.В., Сеидова А.Ю., Гордиенко А.В. и др. Гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной сократительной способностью левого желудочка: фокус на гендерспецифические особенности прехоспитального статуса. *Артериальная гипертензия.* 2017; 23 (5): 457–67. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-457-467 [Barsukov AV, Seidova A.Iu., Gordienko AV. et al. Gipertionicheskaja bolezni' i kbronicheskaja serdecnaia nedostatochnost' s sokbranennoi sokratitel'noi sposobnost'iu levogo zbeludobka: fokus na genderspetsificheskie osobennosti provospalitel'nogo statusa. *Arterial'naiia gipertenziia.* 2017; 23 (5): 457–67. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-457-467 (in Russian)]

19. Свеклина Т.С., Таланцева М.С., Барсуков А.В. Метаболический синдром и воспаление. *Клин. лабораторная диагностика*. 2013; 3: 7–10. [Sveklina TS, Talantseva MS, Barsukov AV. *Metabolicheskiy sindrom i vospalenie. Klin. laboratornaia diagnostika*. 2013; 3: 7–10 (in Russian)]
20. Wu CK, Huang YT, Lin HH et al. Dissecting the mechanisms of left ventricular diastolic dysfunction and inflammation in peritoneal dialysis patients. *PLoS ONE* 2013; 8 (5): e62722. DOI: 10.1371/journal.pone.0062722

### Информация об авторах / Information about the authors

**Барсуков Антон Владимирович** – д-р мед. наук, проф., зам. нач. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: avbarsukov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1943-9545>

**Сеидова Алла Юрьевна** – канд. мед. наук, врач-кардиолог ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области». E-mail: allo4ka1989@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8333-2550>

**Щербакова Ксения Александровна** – врач-кардиолог клиники госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: ksu2204@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8555-5192>

**Anton V. Barsukov** – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. E-mail: avbarsukov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1943-9545>

**Alla Yu. Seidova** – Cand. Sci. (Med.), Health Unit of Internal Ministry of the Russian Federation in Saint Petersburg and Leningrad region. E-mail: allo4ka1989@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8333-2550>

**Ksenia A. Shcherbakova** – cardiologist, Kirov Military Medical Academy. E-mail: ksu2204@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8555-5192>

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.05.2020