

Циркулирующие нейтрофилы как показатель системного воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Филатова А. Ю.¹, Овчинников А. Г.^{1,2}, Свирида О. Н.¹, Соболевская М. С.¹, Гомыранова Н. В.¹, Арефьева Т. И.^{1,3}

Цель. Оценить количество и фенотип циркулирующих нейтрофилов у пациентов с различной тяжестью сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ).

Материал и методы. В исследование включено 42 пациента с СНсФВ (43% мужчин, медиана возраста — 73 года); 15 бессимптомных пациентов (67% мужчин, медиана возраста — 60 лет) составили группу контроля. В образцах периферической крови методами прямой иммунофлуоресценции и проточной цитофлуориметрии определяли общее количество нейтрофилов (CD11b+CD66b+) и количество активированных клеток с признаками дегрануляции (CD11bhighCD66bhigh). Концентрацию N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке и С-реактивного белка (СРБ) в плазме измеряли с помощью коммерческих наборов для иммуноферментного анализа.

Результаты. Пациенты с СНсФВ были старше и характеризовались худшим функциональным статусом по сравнению с контролем; 15 пациентов с СНсФВ имели начальную стадию заболевания (повышение давления наполнения (ДН) левого желудочка (ЛЖ) лишь при нагрузке), 27 — выраженную стадию заболевания (повышение ДН ЛЖ в покое). В группе СНсФВ абсолютное количество нейтрофилов в крови было выше по сравнению с контролем (4,0 (3,2; 5,3) vs 3,0 (2,8; 4,3) тыс./мкл, $p=0,027$), главным образом, за счет активированных нейтрофилов (0,74 (0,38; 1,27) vs 0,37 (0,29; 0,72) тыс./мкл, $p=0,038$). Общее количество нейтрофилов и количество активированных клеток было значимо выше при выраженной СНсФВ, по сравнению с начальной стадией заболевания, и у пациентов с СНсФВ с уровнем NT-proBNP выше медианы (≥ 318 пг/мл). Предсказательная значимость абсолютного количества нейтрофилов и количества активированных клеток в отношении выявления СНсФВ превышала значимость уровня СРБ (по данным ROC-анализа, AUC 0,69 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,54–0,84), $p=0,025$ и 0,69 (95% ДИ: 0,54–0,83), $p=0,021$, соответственно, vs 0,64 (95% ДИ: 0,48–0,79), $p=0,078$). При сочетании повышенного количества нейтрофильных гранулоцитов в крови и повышенного уровня СРБ в крови шансы развития СНсФВ имели тенденцию к увеличению (отношение шансов =5,3 при 95% ДИ: 0,85–32,4, $p=0,074$).

Заключение. СНсФВ ассоциирована с повышением уровня циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов с признаками активации. Полученные результаты могут служить основанием для изучения вклада врожденного иммунитета в функциональное ремоделирование миокарда.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, нейтрофильные гранулоциты, воспаление.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 24-75-00053 "Роль иммунных клеток в развитии функциональных и структурных изменений миокарда при СНсФВ" (в рамках гранта выполнены следующие эксперименты: иммунофенотипирование нейтрофильных гранулоцитов периферической крови, определение концентрации СРБ в крови).

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

Филатова А. Ю.* — к.м.н., н.с. лаборатории клеточной иммунологии Института экспериментальной кардиологии им. акад. В.Н. Смирнова; н.с. лаборатории фиброза миокарда и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-8911-1628, Овчинников А. Г. — д.м.н., г.н.с., и.о. руководителя лаборатории фиброза миокарда и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-3285-6148, Свирида О. Н. — к.м.н., м.н.с. лаборатории фиброза миокарда и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-1317-036X, Соболевская М. С. — лаборант-исследователь отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0009-0006-7641-5191, Гомыранова Н. В. — к.б.н., руководитель Банка биологического материала, зав. Отделением клинической лабораторной диагностики, врач клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-4500-0904, Арефьева Т. И. — д.б.н., г.н.с., и.о. руководителя лаборатории клеточной иммунологии ИЭК; доцент кафедры медицинской микробиологии и иммунологии факультет фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-9500-1940.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anastasia.m088@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, ДН — давление наполнения, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МПО — миелопероксидаза, НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 03.09.2025

Рецензия получена 13.10.2025

Принята к публикации 10.12.2025



Для цитирования: Филатова А. Ю., Овчинников А. Г., Свирида О. Н., Соболевская М. С., Гомыранова Н. В., Арефьева Т. И. Циркулирующие нейтрофилы как показатель системного воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2026;31(3):6569. doi: 10.15829/1560-4071-2026-6569. EDN: FDNBYO

Circulating neutrophils as a marker of systemic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction

Filatova A. Yu.¹, Ovchinnikov A. G.^{1,2}, Svirida O. N.¹, Sobolevskaya M. S.¹, Gomyranova N. V.¹, Arefieva T. I.^{1,3}

Aim. To assess the count and phenotype of circulating neutrophils in patients with varying severity of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

Material and methods. The study included 42 patients with HFpEF (men, 43%; median age, 73 years); 15 asymptomatic patients (men, 67%; median age, 60 years)

formed the control group. Total neutrophil (CD11b+CD66b+) and activated dегranulating neutrophil counts (CD11bhighCD66bhigh) were determined in peripheral blood samples using direct immunofluorescence and flow cytometry. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and plasma C-reactive pro-

tein (CRP) concentrations were measured using commercial enzyme-linked immunosorbent assay kits.

Results. Patients with HFpEF were older and had worse functional status compared to controls. Fifteen patients with HFpEF had early-stage disease (increased left ventricular (LV) filling pressure (FP) only during exercise), while 27 had advanced disease (increased LVFP at rest). In the HFpEF group, the absolute neutrophil count in the blood was higher compared to the control (4,0 (3,2; 5,3) vs. 3,0 (2,8; 4,3) thousand/ μ l, $p=0,027$), mainly due to activated neutrophils (0,74 (0,38; 1,27) vs 0,37 (0,29; 0,72) thousand/ μ l, $p=0,038$). The total neutrophil count and the number of activated cells were significantly higher in severe HFpEF compared to the initial disease stage, and in HFpEF patients with NT-proBNP levels above the median (≥ 318 pg/ml). The predictive value of the absolute neutrophil count and the number of activated cells for HFpEF detection exceeded the CRP value (according to ROC analysis, AUC 0,69 (95% confidence interval (CI) 0,54-0,84), $p=0,025$ and 0,69 (95% CI 0,54-0,83), $p=0,021$, respectively, versus 0,64 (95% CI 0,48-0,79), $p=0,078$). With a combination of an increased blood count of neutrophil granulocytes and an increased CRP level, the odds of HFpEF tended to increase (odds ratio=5,3 at 95% CI 0,85-32,4, $p=0,074$).

Conclusion. The absolute count of circulating neutrophils, including activated cells, characterizes the severity of HFpEF. The obtained results confirm the contribution of innate immunity to disease development.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, neutrophil granulocytes, inflammation.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant #24-75-00053 "The role of immune cells in the development of functional and structural myocardial changes in HFpEF" (the following experiments were performed under the grant: immunophenotyping of peripheral blood neutrophil granulocytes, determination of blood CRP concentration).

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia; ²Russian University of Medicine, Moscow, Russia; ³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Filatova A. Yu.* ORCID: 0000-0001-8911-1628, Ovchinnikov A. G. ORCID: 0000-0003-3285-6148, Svirida O. N. ORCID: 0000-0003-1317-036X, Sobolevskaya M. S. ORCID: 0009-0006-7641-5191, Gomyranova N. V. ORCID: 0000-0003-4500-0904, Arefieva T. I. ORCID: 0000-0002-9500-1940.

*Corresponding author:
anastasia.m088@yandex.ru

Received: 03.09.2025 **Revision Received:** 13.10.2025 **Accepted:** 10.12.2025

For citation: Filatova A. Yu., Ovchinnikov A. G., Svirida O. N., Sobolevskaya M. S., Gomyranova N. V., Arefieva T. I. Circulating neutrophils as a marker of systemic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2026;31(3):6569. doi: 10.15829/1560-4071-2026-6569. EDN: FDNBYO

Ключевые моменты

- Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса ассоциирована с повышением уровня циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов с признаками активации.
- Нейтрофильные гранулоциты могут участвовать в развитии фиброза миокарда при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Участие воспаления в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (СНсФВ) на сегодняшний день подтверждено многочисленными данными [1]. Хроническое низкоинтенсивное воспаление вызывает дисфункцию эндотелия коронарного микроциркуляторного русла и способствует привлечению иммунных клеток с последующим развитием фиброза миокарда и прогрессированием диастолической дисфункции [2]. Данные эндомикардиальной биопсии подтверждают инфильтрацию миокарда воспалительными клетками при СНсФВ [3]. Корреляционные сети, построенные в результате глобального субпопуляционного анализа иммунных клеток с использованием масс-цитометрии, свидетельствуют о перестройке иммунной системы при СНсФВ [4].

Немалым количеством работ продемонстрирована взаимосвязь количества и состава лейкоцитов крови, а также различных лейкоцитарных индексов, с тяжестью СНсФВ и неблагоприятным прогнозом заболевания. Так, по данным [5], моноцит-

Key messages

- The absolute count of circulating neutrophils, including activated cells, is associated with the severity of heart failure with preserved ejection fraction.
- Neutrophil granulocytes may contribute to myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction.

лимфоцитарный и нейтрофил-лимфоцитарный индексы (НЛИ), наряду с общепринятым показателем концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), являлись независимыми предикторами наличия СНсФВ; также показана положительная взаимосвязь этих показателей с функциональным классом СН. В другой работе [6] продемонстрировано, что моноцит-лимфоцитарный, НЛИ и панимунный воспалительный индекс (произведение количества нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов, деленное на количество лимфоцитов) оказались независимыми показателями, ассоциированными с наступлением комбинированной конечной точки (общая смертность и госпитализация из-за обострения СН) по данным регрессионного анализа Кокса. Пациенты с СНсФВ, госпитализированные в связи с обострением СН, в течение одного года наблюдения имели более высокие значения НЛИ и толщину эпикардиальной жировой ткани; эти показатели продемонстрировали хорошую предсказательную значимость в отношении СН. Кроме того, пациенты с толщиной эпикардиальной жировой ткани $\geq 9,45$ мм и НЛИ $\geq 2,83$ характеризовались более выраженным

ремоделированием миокарда (увеличенные значения индексируемых конечно-систолического объема левого желудочка (ЛЖ) и объема левого предсердия (ЛП), признаки повышенного давления наполнения (ДН) ЛЖ) и имели наибольший риск неблагоприятного исхода [7]. В крупном многоцентровом ретроспективном исследовании Lai W, et al. с медианой наблюдения 4,4 года, включившем 10 тыс. пациентов с СНсФВ, показано, что кумулятивный риск общей и сердечно-сосудистой смертности был существенно выше у пациентов со значениями системного воспалительного индекса (произведение количества нейтрофилов и моноцитов, деленное на количество лимфоцитов) 4-й квартили [8].

Нейтрофильные гранулоциты представляют собой наиболее многочисленную популяцию циркулирующих лейкоцитов, являются наиболее реактивными иммунными клетками и рассматриваются как активные участники воспалительного процесса. Роль нейтрофильных гранулоцитов при СН, особенно при СНсФВ, изучена еще недостаточно, однако активно обсуждается их возможный вклад в патогенез заболевания. Концентрация миелопероксидазы (МПО), известным источником которой являются активированные нейтрофилы, в крови была значимо выше у пациентов с СНсФВ, по сравнению с контрольной группой, и продемонстрировала умеренную диагностическую точность в отношении СНсФВ. Кроме того, показана корреляция уровня МПО в крови с уровнем С-реактивного белка (СРБ), NT-proBNP и соотношением E/e' [9]. По данным Nage S, et al., концентрация МПО в крови была также значимо выше у пациентов с СНсФВ, по сравнению с группой здоровых лиц, а также у пациентов с СНсФВ с худшими структурно-функциональными показателями сердца (соотношением $E/e' > 14$ и индексируемым максимальным объемом ЛП > 34 мл/м²). Однако в анализе выживаемости в отношении комбинированной конечной точки (смерть по любой причине или госпитализация из-за обострения СН) концентрация МПО не показала статистической значимости [10]. По данным, полученным Almenglo C, et al., экспрессия молекулы адгезии CD11b нейтрофилами была выше у пациентов с СНсФВ и сопутствующим ожирением, по сравнению с пациентами с ожирением или СНсФВ. Это сопровождалось повышенной способностью клеток к миграции *in vitro* [11].

Цель настоящей работы состояла в оценке количества и фенотипа циркулирующих нейтрофилов у пациентов с различной тяжестью СНсФВ.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

(протокол № 306/2024). Все участники исследования подписали письменное информированное согласие. Пациенты обследовались на базе лаборатории фиброза миокарда и СНсФВ Отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России.

В исследование было включено 42 пациента с СНсФВ. Критерии включения в исследование: возраст старше 50 лет, симптомы СН, ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, признаки повышения давления ЛЖ в покое или при нагрузке (соотношение $E/e' > 14$ и скорость трикуспидальной недостаточности $> 2,8$ м/с). Диагноз СНсФВ выставляли на основании наличия симптомов и признаков СН (II-III функционального класса по классификации NYHA), ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и повышения ДН ЛЖ в покое (диастолической дисфункции II-III степени), или при физической нагрузке (в ходе диастолического стресс-теста). Критерием положительного диастолического стресс-теста являлось доплеровское соотношение $E/e' > 14$ вместе с максимальной скоростью трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с, достигнутые на любой ступени нагрузки [12]. Из 42 пациентов с СНсФВ 15 пациентов имели начальную стадию (группа "начальная СНсФВ", нормальное ДН ЛЖ в покое и его повышение лишь при нагрузке, т.е. диастолическая дисфункция ЛЖ I степени), 27 пациентов имели выраженную стадию заболевания (группа "продвинутая СНсФВ", повышенное ДН в покое, т.е. диастолическая дисфункция ЛЖ II-III степени). Группу контроля ($n=15$) составили бессимптомные пациенты с диастолической дисфункцией не более чем I степени. В исследование не включались пациенты с гипертрофической кардиомиопатией, инфильтративными или воспалительными заболеваниями миокарда; констриктивным перикардитом или значимым перикардальным выпотом; значимым поражением клапанов сердца; ишемией миокарда во время проведения стресс-эхокардиографии.

Эхокардиографическое исследование было выполнено на ультразвуковом аппарате Vivid E95 (GE Healthcare, Норвегия). В ходе исследования определяли структурные и функциональные показатели сердца, доплеровские показатели диастолической функции ЛЖ, показатели лёгочной гемодинамики согласно действующим рекомендациям [13].

Концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови определяли на анализаторе Cobas e411 при помощи набора "Elecsys ProBNP II" (Roche, Германия). Концентрацию СРБ в плазме крови определяли высокочувствительным иммуноферментным методом при помощи набора "СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный" (Вектор БЕСТ, Россия).

Иммунофенотипирование нейтрофильных гранулоцитов периферической крови проводили методом прямой иммунофлуоресценции с использованием флуоресцентно меченных антител к анти-

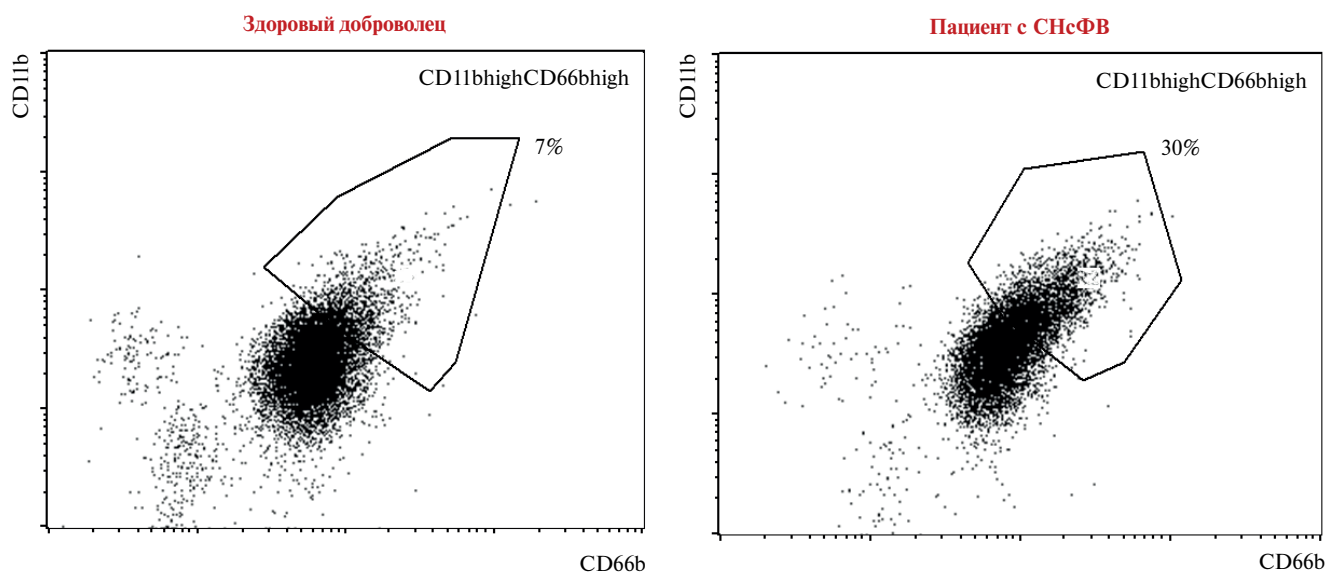


Рис. 1. Пример типирования активированных нейтрофилов по экспозиции маркеров дегрануляции CD11b и CD66b у здорового добровольца и пациента с СНсФВ. **Сокращение:** СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

генам CD11b и CD66b и наборов для фиксации клеток, в соответствии с инструкциями производителей (BD Biosciences, США). Связывание антител оценивали методом цитофлуориметрии в потоке на приборе FACS Calibur (BD Immunocytometry Systems) (рис. 1). Образцы периферической крови забирались в цитратный антикоагулянт, измерения проводились в течение 1 ч после забора крови.

Статистическая обработка результатов была проведена с использованием статистических программ MedCalc (версия 20.104), R-статистики и библиотеки Python 3.11.11. Данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха), категориальные переменные — в виде доли от группы и процента наблюдений. Различия параметров между группами проверяли с помощью критерия Краскелла-Уоллиса для множественных сравнений и критерия U-теста Манна-Уитни для двух категорий. Для сравнения частотных показателей между группами применялся критерий χ^2 для множественных категорий и критерий Фишера для двух групп. Для анализа взаимосвязи исследуемых параметров использовали метод Спирмена. Для оценки взаимосвязей исследуемых показателей с СНсФВ использовали однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В рамках гранта РФФИ № 24-75-00053 были выполнены следующие эксперименты: иммунофенотипирование нейтрофильных гранулоцитов периферической крови, определение концентрации СРБ в крови.

Результаты

Клинико-лабораторная и эхокардиографическая характеристика групп представлена в таблице 1.

Пациенты с СНсФВ были старше и характеризовались худшим функциональным статусом, в отличие от пациентов контрольной группы. Группы пациентов были сопоставимы по остальным основным общеклиническим характеристикам и частоте сопутствующих заболеваний (сахарный диабет (СД) 2 типа, фибрилляция предсердий, ожирение, хроническая болезнь почек), за исключением артериальной гипертензии. Пациенты с СНсФВ чаще принимали бета-адреноблокаторы и петлевые диуретики, по сравнению с группой контроля. Концентрация NT-proBNP была значительно выше у пациентов СНсФВ, по сравнению с группой контроля ($p < 0,0001$), достигая максимальных значений в группе продвинутой СНсФВ (у пациентов с повышенным ДН ЛЖ в покое). Наблюдалась тенденция к более высокой концентрации высокочувствительного СРБ у пациентов с СНсФВ, по сравнению с группой контроля ($p = 0,07$).

Пациенты с СНсФВ имели гипертрофию ЛЖ, при этом индекс массы ЛЖ был выше у пациентов с повышенным ДН ЛЖ в покое. В группе СНсФВ регистрировались закономерно более высокие значения объема полости ЛП, соотношения E/e', систолического давления в легочной артерии, по сравнению с пациентами группы контроля. Перечисленные параметры демонстрировали наихудшие значения у пациентов с продвинутой СНсФВ.

У пациентов с СНсФВ абсолютное количество циркулирующих нейтрофилов было выше по сравнению с группой контроля (соответственно 4,0 (3,2; 5,3) vs 3,0 (2,8; 4,3) тыс./мкл, $p = 0,027$), главным образом, за счет активированных нейтрофилов (соответственно 0,74 (0,38; 1,27) vs 0,37 (0,29; 0,72) тыс./мкл, $p = 0,038$, рис. 2). У пациентов с продвинутой СНсФВ количество нейтрофилов было выше по сравнению

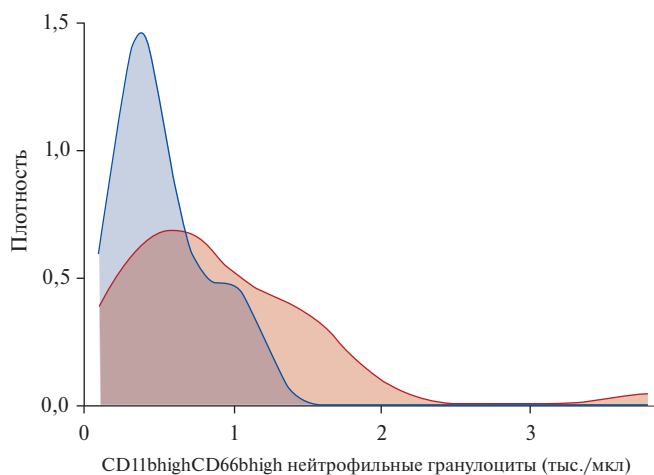
Таблица 1

Клиническая, эхокардиографическая и лабораторная характеристика пациентов.

Параметр	Контроль (n=15)	Начальная СНсФВ (n=15)	Продвинутая СНсФВ (n=27)	p
Клинические данные				
Возраст, лет	59,5 (56,5;63,2)	72,0 (68,8;75,3)*	75,0 (71,4;80,5)*	<0,0001
Мужской пол, n (%)	10 (67%)	8 (53%)	10 (37%)	0,171
ИМТ, кг/м ²	30,8 (27,4;32,9)	32,0 (28,0;35,0)	31,0 (28,4;35,5)	0,644
6-минутный тест ходьбы, м	600,0 (411,3;600,0)	314 (364,3;398,0)*	347,0 (279,5;397,0)*	<0,0001
Функциональный класс сердечной недостаточности				
I, n (%)	15 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,0001
II, n (%)	0 (0%)	15 (100%)	21 (78%)	
III, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (22%)	
Сопутствующие заболевания				
Избыточный вес/ожирение ¹ , %	13 (87%)	14 (94%)	24 (89%)	0,830
Артериальная гипертензия ² , %	10 (67%)	14 (94%)	27 (100%)*	0,0006
Фибрилляция предсердий, любая форма, n (%)	0 (0%)	3 (20%)	7 (26%)	0,107
Реваскуляризация миокарда, n (%)	2 (13%)	5 (34%)	8 (30%)	0,413
Сахарный диабет, n (%)	1 (6%)	5 (34%)	10 (37%)	0,089
Хроническая болезнь почек ³ , n (%)	3 (20%)	3 (20%)	11 (41%)	0,214
Терапия				
Ингибиторы АПФ/БРА, n (%)	6 (40%)	11 (73%)	19 (70%)	0,115
Глифлозины, n (%)	0 (0%)	5 (34%)	3 (11%)	0,153
Антагонисты альдостерона, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0,571
Антагонисты кальция, n (%)	2 (13%)	8 (53%)	11 (41%)	0,119
Бета-адреноблокаторы, n (%)	2 (13%)	9 (60%)	16 (59%)	0,009
Петлевые диуретики, n (%)	1 (6%)	10 (67%)	16 (59%)	0,0007
Статины, n (%)	5 (34%)	11 (73%)	16 (59%)	0,161
Эхокардиографическая характеристика				
Фракция выброса ЛЖ, %	62,0 (60,0;64,7)	60,1 (58,0;61,3)	60,0 (58,2;64,9)	0,418
Индекс массы ЛЖ, г/м ²	85,4 (75,0;106,5)	105,6 (94,6;129,3)*	118,3 (105,6;136,0)*	0,0008
Гипертрофия ЛЖ ⁴ , n (%)	0 (0%)	8 (53%)*	26 (96%)*#	<0,0001
Индекс относительной толщины стенок	0,37 (0,36;0,44)	0,47 (0,42;0,49)*	0,51 (0,43;0,55)*	0,002
Индекс максимального объёма ЛП, мл/м ²	31,8 (24,0;35,3)	37,4 (32,2;44,0)*	47,5 (41,6;55,3)*#	<0,0001
Митральное соотношение E/A	1,0 (0,8;1,2)	0,8 (0,7;0,9)*	1,8 (1,3;2,4)*#	<0,0001
Митральное соотношение E/e'	7,0 (5,8;9,3)	11,3 (8,1;14,8)*	14,7 (12,8;17,7)*#	<0,0001
Митральное соотношение E/e' >14, n (%)	0 (0%)	4 (27%)	14 (52%)*	0,002
Диастолическая дисфункция ЛЖ				
I, n (%)	15 (100%)	11 (73%)	0 (0%)	<0,0001
II, n (%)	0 (0%)	4 (27%)	16 (59%)	
III, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (41%)	
Расчётное СДЛА, мм рт.ст.	25,0 (20,0;27,0)	30,0 (24,6;36,6)*	43,2 (35,0;49,5)*#	<0,0001
Базальный размер ПЖ, мм	38,0 (34,0;40,3)	38,0 (37,0;39,7)	40,0 (38,0;42,0)	0,068
TAPSE, см	2,1 (2,0;2,2)	2,0 (1,9;2,2)	1,9 (1,8;2,2)	0,219
Индекс максимального объёма ПП, мл/м ²	25,0 (23,2;27,8)	27,5 (22,6;29,7)	35,0 (29,3;44,5)*#	0,003
Повышение ЦВД, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (11%)	0,241
Лабораторные показатели				
NT-proBNP, пг/мл	35,0 (15,4;15,8)	135,0 (86,5;660,5)*	514,2 (203,0;1332,5)*#	<0,0001
СРБ, мг/л	1,5 (0,3;2,9)	2,6 (1,5;4,6)	3,1 (1,5;9,4)	0,062
Лейкоциты, млн/мл	5,15 (4,81;6,67)	5,97 (4,24;7,22)	6,17 (5,00;7,55)	0,387
Моноциты, тыс./мкл	0,37 (0,32;0,44)	0,35 (0,28;0,45)	0,38 (0,26;0,50)	0,820
Лимфоциты, тыс./мкл	1,54 (1,31;1,73)	1,59 (1,41;2,14)	1,40 (1,08;1,82)	0,421
Нейтрофилы, тыс./мкл	3,00 (2,86;4,27)	3,90 (2,90;5,02)	4,17 (3,35;5,21)*	0,075
Эозинофилы, тыс./мкл	0,13 (0,07;0,20)	0,14 (0,09;0,20)	0,12 (0,10;0,17)	0,917
НЛИ	2,40 (1,86;3,01)	2,43 (1,94;3,00)	2,80 (2,45;4,10)*#	0,054
CD11bhighCD66bhigh нейтрофилы, тыс./мкл	0,37 (0,29;0,72)	0,73 (0,36;1,11)	0,78 (0,46;1,34)*	0,065

Примечание: данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха) для непрерывных переменных и в процентах для категориальных переменных. * — p<0,05 по сравнению с контрольной группой, # — p<0,05 по сравнению с начальной/умеренной СНсФВ; ¹ — индекс массы тела ≥25 кг/м²; ² — артериальное давление >140/90 мм рт.ст.; ³ — расчётная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²; ⁴ — индекс массы ЛЖ >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин.

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СРБ — С-реактивный белок, ЦВД — центральное венозное давление, E — скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, e' — скорость подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трехстворчатого кольца.



Группа

- Контроль
- СНсФВ

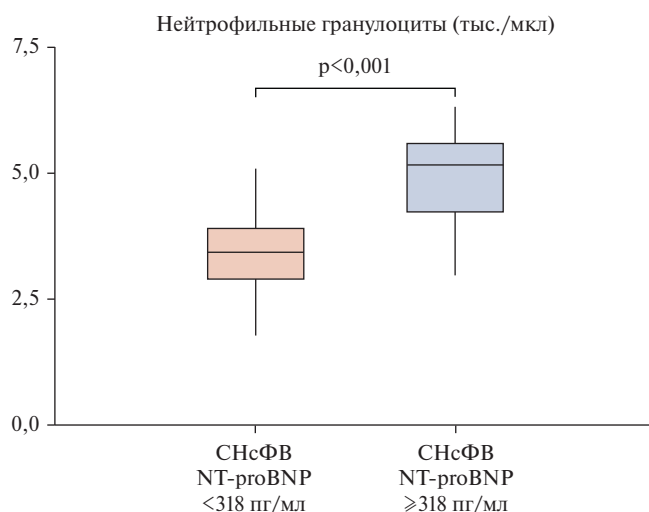
Рис. 2. Плотность распределения CD11bhighCD66bhigh нейтрофильных гранулоцитов крови у пациентов с СНсФВ и в контрольной группе.

Сокращение: СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

с пациентами с начальной стадией заболевания, в т.ч. за счет активированных нейтрофилов, однако различия не достигли статистической значимости. Более того, у пациентов с СНсФВ с уровнем NT-proBNP выше медианы (≥ 318 пг/мл) количество нейтрофилов и активированных клеток было значимо выше (рис. 3). Достоверных различий в содержании других клеток (моноциты, лимфоциты, эозинофилы) не выявлено. Количество нейтрофилов коррелировало с возрастом и уровнем СРБ в общей группе обследованных лиц ($r=0,28$, $p=0,04$ и $r=0,32$, $p=0,027$, соответственно); корреляции с индексом массы тела не выявлено.

По данным ROC-анализа, абсолютное количество нейтрофилов $>3,0$ тыс./мкл с чувствительностью 72% и специфичностью 65%, а также абсолютное количество активированных CD11bhighCD66bhigh нейтрофильных гранулоцитов $>0,67$ тыс./мкл с чувствительностью 83% и специфичностью 52%, ассоциировались с наличием СНсФВ (AUC 0,69 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,54-0,84), $p=0,025$ и AUC 0,69 (95% ДИ: 0,54-0,83), $p=0,021$, соответственно). Сравнение ROC-кривых (рис. 4) демонстрирует высокую диагностическую точность уровня NT-proBNP. Кроме того, предсказательная значимость содержания циркулирующих в крови нейтрофильных гранулоцитов и активированных клеток превышала таковую для общепринятого маркера системного воспаления СРБ ($p=0,35$ и $p=0,80$, соответственно, при сравнении ROC-кривых).

Количество циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов $\geq 3,3$ тыс./мкл (отношение шансов (ОШ) 3,25 при 95% ДИ: 0,94-11,2, $p=0,062$), также как кон-



CD11bhighCD66bhigh нейтрофилы (тыс./мкл)

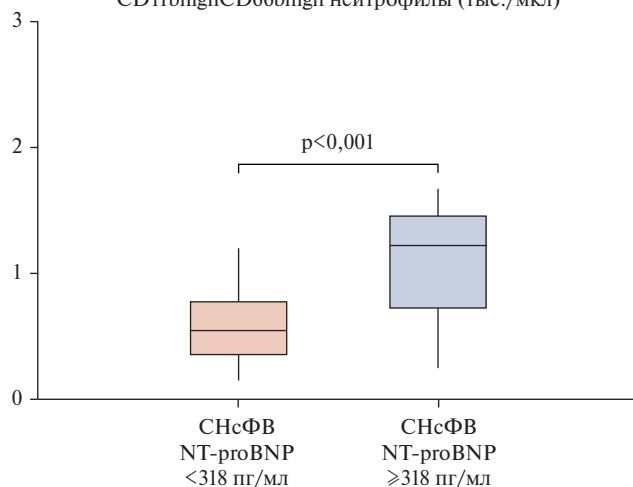


Рис. 3. Абсолютное количество циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов и активированных нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с СНсФВ в зависимости от медианы концентрации NT-proBNP.

Сокращения: СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

центрация СРБ в крови $>2,0$ мг/л (ОШ 3,1 при 95% ДИ: 0,81-11,84, $p=0,11$) ассоциировалось с увеличением шансов выявления СНсФВ. При сочетании повышенного количества нейтрофильных гранулоцитов в крови и повышенного уровня СРБ в крови шансы выявления СНсФВ возрастали (ОШ 5,3 при 95% ДИ: 0,85-32,4, $p=0,074$) (рис. 5).

Согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа абсолютное содержание циркулирующих нейтрофилов (ОШ 1,65 (95% ДИ: 0,96-2,81, $p=0,067$)), а также количество активированных клеток повышало шансы выявления СНсФВ (ОШ 5,46 (95% ДИ: 1,11-27,1, $p=0,038$)). По данным многофакторного логистического регрессионного анализа с поправкой на возраст, индекс массы тела, наличие артериальной гипертензии, соотношение E/e' и на уровень NT-proBNP, абсолютное количество ней-

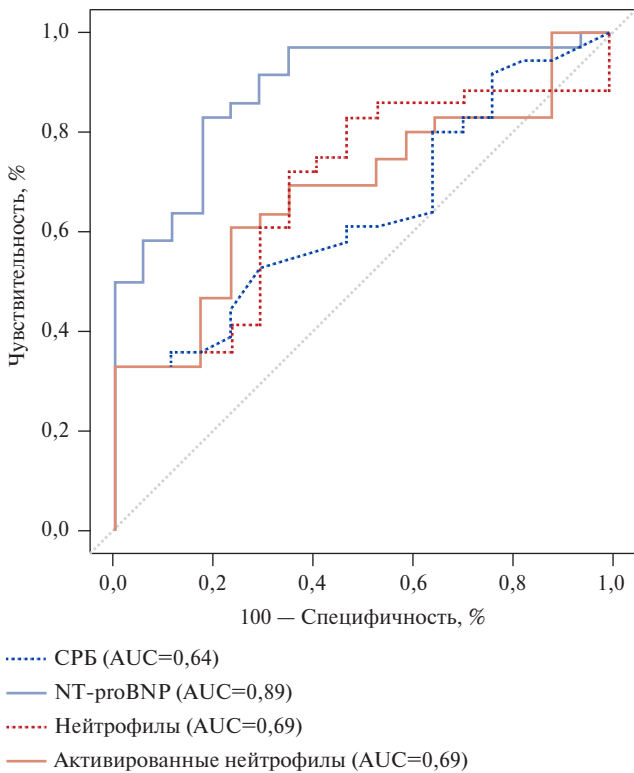


Рис. 4. Сравнение ROC-кривых для уровня NT-proBNP, СРБ, нейтрофильных гранулоцитов и CD11bhighCD66bhigh активированных нейтрофильных гранулоцитов.

Сокращения: СРБ — С-реактивный белок, AUC — площадь под ROC-кривой, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.



Рис. 5. ОШ для СНсФВ для пациентов с различным уровнем СРБ и количеством циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов, а также их комбинации.

Сокращение: СРБ — С-реактивный белок.

трофилов сохраняло влияние на выявление СНсФВ (ОШ 0,22 (95% ДИ: 0,05-0,93, $p=0,041$)). Однако по данным многомерного многофакторного логистического регрессионного анализа, абсолютное количество нейтрофилов, включая активированные клетки, оказалось не связанным с тяжестью заболевания.

Обсуждение

Считается, что в основе развития и прогрессирования СНсФВ как возраст-ассоциированного заболевания лежит хроническое системное воспаление, свя-

занное в т.ч. с реакциями врождённого иммунитета, и приводящее к фибротическим изменениям различных органов, включая миокард. Механизм возрастных изменений связан с перестройкой иммунной системы, прежде всего, за счет иммуносенесценции (возрастной инволюции тимуса и уменьшения продукции наивных лимфоцитов), которая сопровождается компенсаторной активацией неспецифического звена иммунитета и приводит к становлению хронического системного воспаления, т.н. инфламмейджингу [14]. Данное состояние проявляется в том числе увеличением количества циркулирующих нейтрофилов, нейтрофильно-лимфоцитарного индекса. Активное внимание исследователей направлено на изучение процессов миграции и "перепрограммирования" иммунных клеток в сердце, а также роли про- и противовоспалительных цитокинов в ремоделировании миокарда [15, 16]. Согласно нашим ранее опубликованным данным, ремоделирование миокарда у пациентов СНсФВ связано с расширением популяции циркулирующих промежуточных моноцитов [1], обладающих наиболее выраженными воспалительными свойствами [17]. В экспериментальных работах подтверждено участие нейтрофилов в развитии фиброза миокарда [18]. Селективное удаление (цитоферез) активированных нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов рассматривается как перспективный метод лечения СН [19]. В настоящем одномоментном исследовании показано, что абсолютное количество циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов, включая популяцию активированных клеток, было выше у пациентов с СНсФВ, особенно в группе с продвинутой стадией заболевания. Связь циркулирующих нейтрофилов с тяжестью СНсФВ подтверждается и более высоким их количеством в крови у пациентов в зависимости от медианы маркера гемодинамического стресса уровня NT-proBNP в крови. Наши результаты согласуются с рядом опубликованных работ. В ранних исследованиях показано, что дефицитные по МПО мыши устойчивы к индуцированному ангиотензином II фиброзу миокарда предсердий [20]. В культуре нейтрофильных гранулоцитов периферической крови пациентов с СНсФВ и сопутствующим СД 2 типа показана наиболее выраженная способность клеток к продукции интерлейкина-6 и -8 в присутствии липополисахарида, по сравнению с пациентами с СД 2 типа и без СНсФВ и контрольной группой. Данные изменения свидетельствуют об активированном состоянии нейтрофильных гранулоцитов крови у пациентов с СНсФВ, особенно с сопутствующим СД 2 типа, что может служить причиной большей частоты сердечно-сосудистых событий в данной группе пациентов [21]. Важным подтверждением участия нейтрофильных гранулоцитов в развитии фиброза миокарда и прогрессировании СНсФВ служат результаты работы Martinod K, et al., которые продемонстрирова-

ли, что концентрация МПО была значительно выше в крови, полученной из ЛП, у пациентов, перенесших катетеризацию сердца, по сравнению с ее уровнем в периферической крови. Кроме того, выявлена положительная концентрация этого маркера дегрануляции нейтрофилов с индексированным максимальным объемом ЛП и маркерами повреждения миокарда [22]. В нашем исследовании продемонстрирована умеренная статистически значимая предсказательная значимость содержания нейтрофилов, в т.ч. активированных клеток, в отношении СНсФВ; их повышенное количество в крови увеличивало шансы выявления СНсФВ в 3 раза. Проведенный многофакторный логистический анализ не показал независимого влияния циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов в отношении тяжести СНсФВ, что может быть обусловлено многофакторностью и разнообразностью проявлений СНсФВ. Различные подгруппы пациентов (фенотипы) значительно отличаются друг от друга по клинико-гемодинамическим характеристикам, механизму развития и ответу на проводимую терапию, однако в связи с относительно небольшой выборкой пациентов в данной работе провести дополнительный анализ с использованием фенотипического подхода не представлялось возможным.

Основной детерминантой в патофизиологии СНсФВ является системный провоспалительный статус, который зачастую сопровождается общим процессом старения организма и индуцируется метаболическим стрессом, в частности ожирением. СРБ является общепризнанным маркером резидуального сердечно-сосудистого риска. Кроме того, повышенные уровни СРБ в крови ассоциируются с неблагоприятным прогнозом СНсФВ [21]. По данным регрессионного анализа Кокса в работе Ferreira JP, et al., концентрация высокочувствительного СРБ >2 мг/л в крови была связана с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине декомпенсации СН [23]. В нашем исследовании концентрация СРБ увеличивалась по мере тяжести СНсФВ (на уровне тенденции), а также коррелировала с количеством циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов, отражая персистирующий системный провоспалительный статус. Отсутствие статистической значимости предсказательной роли СРБ и его независимого влияния

в отношении СНсФВ по данным ROC-анализа и логистического регрессионного анализа, соответственно, можно объяснить приемом противовоспалительной терапии у части пациентов (56% принимали статины), а также сравнительно небольшой выборкой пациентов. При этом сочетание повышенного количества нейтрофильных гранулоцитов в крови и повышенного уровня СРБ в крови увеличивало шансы выявления СНсФВ в 5 раз.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии возраст-ассоциированных изменений иммунитета и системного воспаления при СНсФВ, а также создают основу для применения противовоспалительной терапии. Для подтверждения полученных результатов требуется набор большего количества пациентов с разделением по фенотипу заболевания.

Ограничения исследования. Ограничением настоящего исследования является одномоментный дизайн, не позволяющий доказать причинно-следственную связь изучаемых показателей с тяжестью СНсФВ. В контрольную группу включались пациенты с незначительными изменениями в миокарде (бессимптомные, с диастолической дисфункцией левого желудочка I степени), в связи с чем подобрать пациентов контрольной группы по типу "случай-контроль" (полностью сопоставимых по возрасту и частоте артериальной гипертензии) не представлялось возможным.

Заключение

СНсФВ ассоциирована с повышением уровня циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов с признаками активации. Полученные результаты могут служить основанием для изучения вклада врожденного иммунитета в функциональное ремоделирование миокарда и создают основу для применения противовоспалительной терапии.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 24-75-00053 "Роль иммунных клеток в развитии функциональных и структурных изменений миокарда при СНсФВ" (в рамках гранта выполнены следующие эксперименты: иммунофенотипирование нейтрофильных гранулоцитов периферической крови, определение концентрации СРБ в крови).

Литература/References

- Ovchinnikov AG, Filatova AY, Potekhina AV, et al. Blood Immune Cell Alterations in Patients with Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JCDD*. 2023;10(7):310-28. doi:10.3390/jcdd10070310.
- Ovchinnikov AG, Arefieva TI, Potekhina AV, et al. The molecular and cellular mechanisms associated with a microvascular inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Naturae*. 2020;12(2):40-51. doi:10.32607/actanaturae.10990.
- Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4(1):44-52. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.
- Kumar P, Lim A, Poh SL, et al. Pro-inflammatory derangement of the immune-interactome in heart failure. *Front Immunol*. 2022;13:817514. doi:10.3389/fimmu.2022.817514.
- Wang R, Wu J, Ye H, et al. Application value of systemic inflammatory indexes in the clinical evaluation of patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Medicina (Kaunas)*. 2025;58(10):1473. doi:10.3390/medicina58101473.
- Poledniczek M, Kronberger C, List L, et al. Leukocyte indices as markers of inflammation and predictors of outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *J Clin Med*. 2024;13(19):5875. doi:10.3390/jcm13195875.
- Colluoglu T, Akin Y. The value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and epicardial adipose tissue thickness in heart failure with preserved ejection fraction. *Cureus*. 2023;15(8):e42846. doi:10.7759/cureus.42846.
- Lai W, Zhao X, Gao Z, et al. Association of systemic inflammation level on admission with total and cardiovascular-specific death in heart failure with preserved ejection frac-

- tion: a large multi-center retrospective longitudinal study. *J Inflamm Res.* 2024;17:5533-42. doi:10.2147/JIR.S462848.
9. Lejeune S, Ginion A, Menghou N, et al. Association of plasma myeloperoxidase with inflammation and diabetic status in HFpEF. *Rev Cardiovasc Med.* 2023;24(2):56. doi:10.31083/j.rcm2402056.
 10. Hage C, Michaelsson E, Kull B, et al. Myeloperoxidase and related biomarkers are suggestive footprints of endothelial microvascular inflammation in HFpEF patients. *ESC Heart Fail.* 2020;7(4):1534-46. doi:10.1002/ehf2.12700.
 11. Almenglo C, Fu X, Flores-Arias MT, et al. Synergism between obesity and HFpEF on neutrophils phenotype and its regulation by adipose tissue-molecules and SGLT2i dapagliflozin. *J Cell Mol Med.* 2022;26(16):4416-27. doi:10.1111/jcmm.17466.
 12. Nagueh 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(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
 13. Filatova AY, Sobolevskaya MS, Potekhina AV, et al. Prognostic value of soluble biomarkers of haemodynamic stress, inflammation and fibrosis in HFpEF: a retrospective cohort study. *Russian Cardiology Bulletin.* 2024;19(2):47-54. (In Russ.). Филатова А. Ю., Соболевская М. С., Потехина А. В. и др. Прогностическая роль растворимых биомаркеров гемодинамического стресса, воспаления и фиброза при СНсФВ: результаты ретроспективного когортного исследования. *Кардиологический вестник.* 2024; 19(2):47-54. doi:10.17116/Cardiobulletin20241902147.
 14. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat rev Endocrinol.* 2018;14(10):576-90. doi:10.1038/s41574-018-0059-4.
 15. Frati G, Schinore L, Chimenti I, et al. An overview of the inflammatory signalling mechanisms in the myocardium underlying the development of diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2017;113(4):378-88. doi:10.1093/cvr/cvx011.
 16. Marelli-Berg FM, Aksentijevic D. Immunometabolic cross-talk in the inflamed heart. *Cell Stress* 2019;(3):240-66. doi:10.15698/cst2019.08.194.
 17. Mongirdienė A, Liobikas J. Phenotypic and functional heterogeneity of monocyte subsets in chronic heart failure patients. *Biology (Basel).* 2022;11(2):195. doi:10.3390/biology11020195.
 18. Bai B, Yang W, Fu Y, et al. Seipin Knockout Mice Develop Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(8):924-37. doi:10.1016/j.jacpts.2019.07.008.
 19. Pitt B, Iyer SP, Humes HD. New opportunity for targeting systemic inflammation in patients with heart failure through leucocyte immunomodulation. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(3):534-6. doi:10.1002/ejhf.3177.
 20. Rudolph V, Andrie RP, Rudolph TK, et al. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation. *Nat Med.* 2010;16(4):470-4. doi:10.1038/nm.2124.
 21. Chaar D, Dumont BL, Vulesevic B, et al. Neutrophils and circulating inflammatory biomarkers in diabetes mellitus and heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2022;178:80-8. doi:10.1016/j.amjcard.2022.05.026.
 22. Martinod K, Claessen A, Martens C, et al. NET burden in left atrial blood is associated with biomarkers of thrombosis and cardiac injury in patients with enlarged left atria. *Clin Res Cardiol.* 2025;114(1):112-25. doi:10.1007/s00392-024-02464-9.
 23. Ferreira JP, Claggett BL, Liu J, et al. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction: Findings from TOPCAT. *Int J Cardiol.* 2024;402:131818. doi:10.1016/j.ijcard.2024.131818.

Адреса организаций авторов: ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, ул. Академика Е.И. Чазова, д. 15А, Москва, 121552, Россия; ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России, ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, 127006, Россия; ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, Москва, 119991, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Academician Chazov str., 15A, Moscow, 121552, Russia; Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Dolgorukovskaya str., 4, Moscow, 127006, Russia; Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory, 1, Moscow, Russia.

ЛИПЕРТАНС®

АМЛОДИПИН

АТОРВАСТАТИН

ПЕРИНДОПРИЛ

Пациентам с АГ и дислипидемией
для одновременного контроля АД и ХС-ЛНП
в течение 24 ч¹⁻⁵



АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

1. Cicero FG, Fogacci F, Rizzoli E, et al. Brisighella Heart Study Group. Impact of simultaneous management of hypertension and hypercholesterolemia with inhibitors and statins on cardiovascular outcomes in the Brisighella Heart Study: 8-year follow-up. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(9):2246-2254. doi: 10.1016/j.numecd.2022.06.017. 2. Sever S, et al. *Int J of Cardiol.* 2009;135:218-222. 3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. *Lancet.* 2015;385(9976):1397-1405. 4. Общая характеристика лекарственного препарата Липертанс®. РУ ЛП-№(001612)-(РГ-РУ) от 27.12.2022. 5. Flack JM. *VascHealth Risk Manag.* 2011;7:777-787.

КРАТКАЯ СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
ПО БЕЗОПАСНОСТИ – АМЛОДИПИН/
АТОРВАСТАТИН/ ПЕРИНДОПРИЛ



Материал предназначен для специалистов здравоохранения

АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701,
www.servier.ru

SERVIER 